

PREUVES PHYSIOLOGIQUES
du
Caractère hormonal de la vagotonine

THÈSE

présentée et soutenue publiquement le vendredi 14 décembre 1934

POUR OBTENIR LE GRADE DE

DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

NETTRE (Claude)

Elève de l'Ecole du Service de Santé Militaire

Ex-Externe des Hôpitaux

Diplômé d'Hygiène

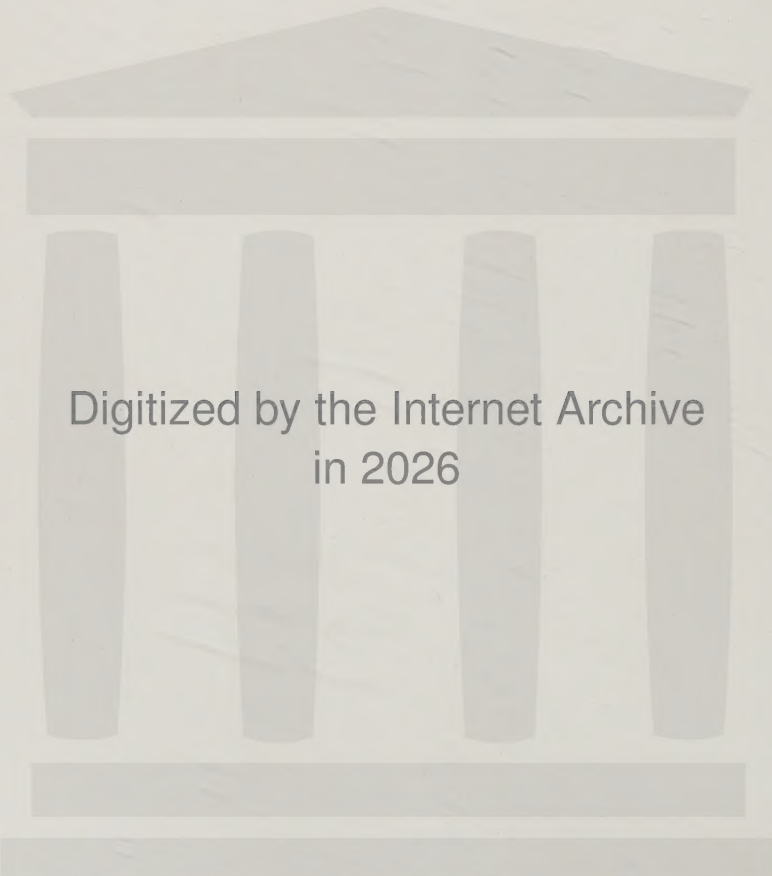
né le 3 février 1911, à Nancy (Meurthe-et-Moselle)

Examineurs de la Thèse :	{	MM. LAMBERT, Professeur . . .	Président.
		SPILLMANN, Professeur . .	Juges.
		SANTENOISE, Professeur .	
		JOB, Professeur	

Le Candidat répondra aux questions qui lui seront posées
sur les diverses parties de l'enseignement médical

NANCY
IMPRIMERIE GEORGES THOMAS
28, rue de Solignac

1934



Digitized by the Internet Archive
in 2026

PREUVES PHYSIOLOGIQUES
du
Caractère hormonal de la vagotonine

THÈSE

présentée et soutenue publiquement le vendredi 14 décembre 1934

POUR OBTENIR LE GRADE DE

DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

NETTRE (Claude)

Elève de l'Ecole du Service de Santé Militaire

Ex-Externe des Hôpitaux

Diplômé d'Hygiène

né le 3 février 1911, à Nancy (Meurthe-et-Moselle)

Examineurs de la Thèse :	{	MM. LAMBERT, Professeur . . .	Président.
		SPILLMANN, Professeur . .	Juges.
		SANTENOISE, Professeur .	
		JOB, Professeur	

**Le Candidat répondra aux questions qui lui seront posées
sur les diverses parties de l'enseignement médical**

NANCY

IMPRIMERIE GEORGES THOMAS

28, rue de Solignac

1934

Université de Nancy - Faculté de Médecine

Doyen: M. L. SPILLMANN, O *, I *

Professeurs honoraires: MM. NICOLAS, *, I *

WEISS, O *, I *; BOUIN, O *, I *

ANCEL, *, I *; GARNIER, *, I *; MACÉ, *, I *; P. PARISOT, O *, I *
DUFOUR, *, I *; THIRY, *, I *

PROFESSEURS:

Anatomie pathologique	M. HOCHÉ, O *, I *
Clinique médicale	M. ETIENNE, O *, I *
Clinique des maladies syphilit. et cutanées..	M. L. SPILLMANN, O *, I *
Clinique de chirurgie infantile et d'orthopédie.	M. FRÉLICH, *, I *
Physiologie	M. LAMBERT, *, I *
Clinique obstétricale et Accouchements.....	M. FRUHNSHOLZ, O *, I *
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	M. JACQUES, *, I *
Clinique de chirurgie urinaire.....	M. P. ANDRÉ, *, I *
Histologie	M. COLLIN, *, I *
Anatomie descriptive	M. LUCIEN, *, I *
Clinique chirurgicale	M. G. MICHEL, *, I *
Clinique médicale	M. RICHON, *, I *
Chimie médicale	M. ROBERT, *, I *
Thérapeutique	M. PERRIN, *, I *
Hygiène et médecine préventive.....	M. J. PARISOT, C *, I *
Clinique chirurgicale	M. HAMANT, *, I *
Clinique ophtalmologique	M. P. JEANDELIZE, *, I *
Hydrologie	M. SANTENOISE, *, A *, *
Clinique des maladies des enfants.....	M. L. CAUSSADE, *, I *
Bactériologie	M. DE LAVERGNE, *, I *
Professeurs sans chaire.....	M. JOB, *, I *
	M. WATRIN, *, I *

CHARGES DE COURS COMPLÉMENTAIRES:

Clinique des maladies tuberculeuses.....	M. PERRIN, *, I *, professeur.
Pathologie générale.....	M. J. SIMONIN, I *, agrégé.
Clinique gynécologique.....	M. SIMONIN, I *, agrégé.
Pathologie externe.....	M. A. BINET, *, I *, agrégé libre.
Clinique des maladies contagieuses.....	M. GUILLEMIN, A *, agrégé.
Propédeutique dermatologique.....	M. DE LAVERGNE, *, I *, professeur.
Médecine opératoire	M. WATRIN, *, I *, Pr. s. chaire.
Electrothérapie et radiologie	M. BARTHÉLEMY, *, I *, agr. libre.
Accouchements (cours théorique)	M. G. LAMY, *, I *, ag. l. ch. de c.
Obstétrique	M. JOB, *, I *. Pr. sans chaire.
Clinique propédeutique médicale	M. VERMELIN, *, A *, agrégé.
Pathologie interne	M. DROUET, A *, agrégé.
Anatomie et médecine légale.....	M. ABEL, *, A *, agrégé.
Clinique des maladies mentales.....	M. MUTEL, *, I *, agrégé.
Education physique (1).....	M. HAMEL, *, docteur.
Physiologie du travail.....	M. L. MERKLEN, A *, agrégé.
Clinique neurologique (1).....	M. L. MERKLEN, A *, agrégé.
Propédeutique O.-R.-L. (1).....	M. MICHON, docteur.
Parasitologie	M. AUBRIOT, docteur.
	M. DOMBRAY, docteur.

AGRÉGÉS EN EXERCICE:

MM. MUTEL, *, I *	MM. DROUET, A *	MM. CHALNOT.
VERMELIN, *, A *	SIMONIN, A *	WOLFF.
GUILLEMIN, A *	MERKLEN, A *	POURSINES.
ABEL, *, A *	FLORENTIN.	MELNOTTE, O *
	BODART.	

AGRÉGÉS LIBRES:

MM. G. GROSS, *, I *; S. REMY, I *; BUSQUET, I *;
M. FAIRISSE, I *; BINET, *, I *; BARTHÉLEMY, *, I *; LAMY, *, I *

M. E. TRIBOLET, I *, Secrétaire.

(1) Fondation de l'Université.

La Faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend ni les approuver ni les imputer.



A MA GRAND'MÈRE

A MON PÈRE

A MA MÈRE

A MON FRÈRE

A MA SŒUR

A MES PARENTS

A MES AMIS

A mon Président de Thèse

M. LE PROFESSEUR M. LAMBERT
Chevalier de la Légion d'honneur

A mes Juges:

M. LE PROFESSEUR L. SPILLMANN
Doyen de la Faculté de Médecine
Officier de la Légion d'honneur

M. LE PROFESSEUR D. SANTENOISE
Chevalier de la Légion d'honneur

M. LE PROFESSEUR L. JOB
Chevalier de la Légion d'honneur

A mes Maîtres de la Faculté et des Hôpitaux

A mes Chefs militaires

AVANT-PROPOS

Au terme de nos cinq années d'études, qu'il nous soit permis d'adresser l'hommage de notre reconnaissance à tous ceux, Maîtres et Amis, qui nous ont prodigué leur enseignement, encouragé par leurs conseils, soutenu par leur affection, guidé par leur exemple.

Nous sommes fier d'avoir accompli ces études à la Faculté de Médecine de Nancy et le fait d'en pouvoir, dans l'avenir, porter le titre d'ancien élève sera, pour nous, un motif de légitime orgueil.

Nous remercions vivement M. le Professeur Lambert qui nous a fait le très grand honneur de présider notre soutenance de thèse. Nous n'oublierons pas que c'est en assistant à ses leçons de Physiologie, si documentées et si intéressantes, que nous nous sommes tourné, pour la première fois, vers cette branche de la Médecine ; nous le prions de trouver ici l'expression de notre vive gratitude.

Nous avons gardé, de notre stage d'externe, dans le service de M. le Professeur Spillmann,

Doyen de la Faculté de Médecine, un souvenir ineffaçable. Bien que fort absorbé par ses occupations médicales et ses hautes fonctions administratives, il a accepté, avec empressement, de bien vouloir juger notre travail : c'est encore un nouveau geste de bienveillance, à notre égard, dont nous lui sommes très reconnaissant.

M. le Professeur Job a bien voulu, lui aussi, être un de nos juges ; il a toujours été un Maître indulgent pour nous qui sommes fiers de nous honorer de son amitié. Nous nous sommes en tous temps efforcé de suivre les conseils qu'il nous a prodigués, dès notre enfance. Nous lui affirmons que ses avis précieux seront toujours écoutés avec attention et que nous aurons à cœur de nous conformer aux indications que pourra nous donner un Maître et un conseiller tel que lui.

Notre reconnaissance monte vers M. le Professeur Santenoise qui nous a inspiré ce travail.

Il nous a admis, il y a cinq ans à son laboratoire et, nous avons été, tout de suite, séduit par l'atmosphère de bonne humeur et de franche camaraderie qui y règnent. Grâce à son entrain perpétuel, à sa cordialité bienveillante, nous nous sommes aussitôt senti en

confiance et attaché à ce Maître dont nous avons pu apprécier chaque jour le labeur acharné. Il nous a permis de participer à quelques-unes des milliers d'expériences qui se sont déroulées au cours de ces dernières années dans son laboratoire où l'on ne connaît pas le repos ; nous avons pu ainsi juger de la rigueur scientifique avec laquelle le Professeur Santenoise conduit ses travaux.

Nous ne saurions oublier l'indulgente bonté de ce Maître et sommes fier d'avoir été formé à pareille école.

Que les collaborateurs dévoués du Professeur Santenoise, ces élèves qui, si heureusement façonnés par un tel Maître, ne nous ont jamais ménagé leur amitié, veuillent bien trouver ici l'expression de notre cordial souvenir et de nos remerciements pour la collaboration spontanée et dévouée qu'ils nous ont apportée dans la confection de ce travail. M. le Professeur agrégé L. Merklen, M. Vidacovitch, M. les Brieu, Fuchs, Bonnet, M. E. Stan-koff, M. le Médecin capitaine R. Grandpierre, M. le Médecin lieutenant A. Richard seront toujours pour nous des modèles de bonne camaraderie, de patience bienveillante, de dévouement inlassable à la cause scientifique, au même titre que notre ami C. Franck :

condisciple au Lycée de Nancy, collègue d'études pendant notre scolarité, il s'est toujours montré le type le plus parfait de l'excellent camarade, serviable et dévoué. Nous le prions de trouver ici, avec nos remerciements pour tout ce qu'il a fait pour nous, nos vœux les meilleurs pour un avenir qui s'annonce brillant.

Ce n'est pas sans émotion que nous quittons la vie collective menée, durant quatre années, à l'Hôpital militaire Sédillot. Nous nous sommes fait là-bas, de nos camarades du détachement de l'Ecole de Lyon, des amis sûrs et nombreux.

En particulier, nos collègues Boquet et Grau qui sont restés, deux ans, avec nous-même, les seuls élèves de l'Ecole de Lyon, à Nancy, ont sans restriction, partagé nos joies et compris nos peines: ce sont bien là de vrais Amis.

INTRODUCTION

A la suite d'une minutieuse et très longue série de recherches physiologiques et chimiques, le Professeur D. SANTENOISE est parvenu avec ses collaborateurs, à extraire du pancréas, à isoler et à purifier une substance exerçant une action puissante et durable sur l'activité fonctionnelle du système nerveux végétatif.

Cette substance a reçu le nom de *vagotonine*, déjà proposé il y a plusieurs années par H. ROGER pour désigner l'hormone, alors hypothétique, réglant le tonus vagal et parasympathique.

De nombreuses preuves chimiques, pharmacodynamiques et physiologiques établissent la spécificité de cette substance dont les propriétés diffèrent en tous points, tant de celles de l'insuline que d'autres substances extraites du pancréas telles que l'angioxyl de GLEY et KYSTHINIOS et la padutine de FREY et KRAUT.

Ce qui semble faire l'intérêt de la mise en évidence et de l'isolement de la vagotonine, c'est non seulement la netteté, l'intensité et la durée de son action pharmacodynamique sur le système organo-végétatif, mais c'est surtout son caractère véritablement hormonal.

Posé objectivement par la classique expérience de LOEWI (1), le problème des rapports fonctionnels du pancréas et du système nerveux végétatif avait été abordé par FALTA, RUDINGER et EPPINGER, et l'hypothèse d'un rôle régulateur du pancréas sur le système nerveux végétatif avait été adopté par divers auteurs tels que EPPINGER et HESS à Vienne, et plus tard GUILLAUME en France.

Mais, ce sont les travaux de GARRELON, SANTENOISE et LE GRAND, qui ont apporté, pour la première fois, des preuves suffisantes de l'existence d'une sécrétion interne pancréatique régulatrice de l'activité vagale.

Les travaux ultérieurs de SANTENOISE et de ses collaborateurs ont permis de montrer que ce n'est pas à l'insuline qu'il faut attribuer l'exercice de cette fonction pancréatique, mais à la vagotonine.

Au cours des recherches effectuées sur la question, dans le laboratoire du professeur SANTENOISE a été accumulée toute une série de faits nouveaux constituant un faisceau de preuves du caractère véritablement hormonal de la vagotonine.

Nous avons réuni dans le présent travail un certain nombre de ces résultats permettant de faire la preuve physiologique du caractère hormonal de la vagotonine, ainsi que quelques expériences de contrôle que nous avons effectuées avec notre ami C. FRANCK.

(1) LOEWI (1908) a montré que l'adrénaline en instillation, provoque de la mydriase chez les animaux dépancrétés, alors qu'elle est sans effet sur la pupille des animaux normaux.

— LOEWI (O.). — *Arch. f. Exp. Path. u. Pharm.*, 1908, LIX, p. 83.

PREMIÈRE PARTIE

**Examen et choix des méthodes
de démonstration
du caractère hormonal de la vagotonine**

CHAPITRE PREMIER

DÉFINITION ET CRITÈRES

DU CARACTÈRE HORMONAL D'UNE SUBSTANCE

Lorsque BAYLISS et STARLING introduisirent, en 1904, le terme d' « hormone » en physiologie, ils définirent les hormones comme des *messagers chimiques*, produits par certains organes définis et allant exercer à distance, par l'intermédiaire du sang, des effets régulateurs et coordinateurs précis sur l'activité fonctionnelle d'autres organes.

Et, bien que l'on ait voulu s'appuyer sur les travaux de ces auteurs pour tenter d'attribuer le caractère hormonal à certaines substances, il n'est pas douteux que BAYLISS et STARLING n'ont pas été moins formels que GLEY en ce qui concerne la nécessité de retrouver dans le sang les propriétés physiologiques des substances auxquelles on attribue un caractère hormonal.

« The peculiarity, écrit BAYLISS, of these substances (hormones) is that they are produced in one

organ, and carried by the current to another organ, on which their effects is manifested. »

De son côté, E. GLEY, définissant les conditions suffisantes à déterminer comme telle une sécrétion interne, dit que la preuve la plus importante pour les physiologistes et pour les pathologistes réside dans la démonstration des propriétés physiologiques d'un produit glandulaire spécifique, transférées pour un temps variable au liquide sanguin.

Le caractère d'hormone ne pouvait donc être reconnu à la vagotonine, quoiqu'elle fut retirée d'une glande à sécrétion interne et actuellement bien individualisée, que si elle satisfaisait à cette condition physiologique.

C'est qu'en effet des résultats que donne l'étude pharmacodynamique des extraits d'organes, on n'a nullement le droit de conclure au rôle physiologique des organes d'où sont retirés ces extraits.

Nombre de physiologistes se sont avec juste raison véhémentement élevés contre l'attribution abusive ou prématurée du nom d'hormone à des substances dont le caractère véritablement hormonal ne peut être que présumé par l'étude purement pharmacodynamique.

« Il est nécessaire, écrivait E. GLEY en 1899, de se demander si normalement toutes les glandes à sécrétion interne produisent des substances identiques à celles dont leurs extraits manifestent l'action. En effet, les substances contenues dans les extraits pourraient ne pas exister dans le tissu glandulaire vivant. De plus, rien ne prouve, *a priori*, que si elles

se forment dans la glande vivante, elles en sortent régulièrement par les vaisseaux pour aller exercer leur action sur les différents territoires artériels de l'organisme. »

LEWANDOWSKY remarquait, la même année, à propos de l'extrait surrénal, qu'on ne saurait conclure de l'action d'un extrait d'organe injecté dans le sang au rôle de cet organe dans l'organisme.

M. LAMBERT, à propos du corps jaune de l'ovaire, ajoute: « Je n'aurai garde de tirer des observations précédentes une hypothèse trop facile sur le mécanisme de la sécrétion interne du corps jaune. L'activité ou la toxicité d'un extrait organique quelconque n'autorise pas de semblables déductions. L'isolement de substances, fort intéressantes d'ailleurs, extraites de glandes à sécrétion interne les plus étudiées, n'a pas jusqu'ici conduit à des conclusions de tout repos sur leur rôle. »

Dans son traité sur les sécrétions internes, BIEDL a exprimé un avis semblable: « Pour faire la démonstration rigoureuse que dans un extrait d'organe existe une hormone, produit de la fonction de sécrétion interne de l'organe considéré, deux postulats sont nécessaires; leur démonstration rencontre d'ailleurs encore aujourd'hui de vives difficultés.

« Tout d'abord il est nécessaire de caractériser exactement au point de vue chimique la substance active. Ceci ouvre encore aujourd'hui un vaste champ de travail..

« Ensuite, il faut fournir la preuve que la substance active dans l'extrait d'organe, est produite

réellement par la cellule vivante et qu'elle passe ensuite dans la circulation sanguine. »

« Il importe donc, écrit GLEY, de rappeler que de l'action d'un extrait d'organe on n'a pas le droit de conclure, sans plus, comme on l'a fait trop souvent. Pour admettre une telle fonction, il faut, du moins, à défaut de conditions chimique et physiologique..., un ensemble de faits concordants d'ordre physiologique, pathologique, et thérapeutique; il faut que l'extirpation de l'organe, auquel on suppose une fonction de sécrétion interne donne lieu à un complexe de troubles fonctionnels, à un syndrome... dont l'atténuation ou la disparition s'obtient par l'administration régulière d'extraits de l'organe ou par la greffe, quand celle-ci est possible. Le succès de cette thérapeutique substitutive est la contre-épreuve des expériences de destruction des organes. »

Toutefois, le véritable critérium de la fonction de sécrétion interne, c'est le passage d'un produit spécifique dans le sang d'une glande, puis sa présence temporaire dans le sang artériel.

GLEY et QUINQUAUD ont d'ailleurs fort justement insisté sur ces conditions physiologiques: « La présence d'un produit spécifique dans le sang veineux d'une glande constitue bien la condition physiologique d'une sécrétion interne. Le produit dont on a constaté la présence dans un sang veineux n'exerce son action physiologique, puisqu'il va agir sur un organe plus ou moins distant de celui duquel il est issu, que s'il pénètre dans un autre département veineux ou dans la circulation générale. Or, rien ne

prouve *a priori* que le produit trouvé dans le sang efférant d'une glande au moment où on provoque l'activité de celle-ci, passe dans le sang artériel. Il peut, en effet, se diluer dans la masse sanguine beaucoup trop pour conserver encore son action; il peut s'y détruire, il peut aussi se décomposer à travers son passage dans les poumons, et, par exemple, s'oxyder et perdre ses propriétés. C'est pourquoi nous considérons comme nécessaire que ce produit, pour être tenu vraiment pour un produit actif spécifique, soit suivi jusque dans le sang artériel. Il est vrai que son passage peut y être si rapide ou qu'il peut y passer en quantité si minime, qu'il échappe par cela même aux investigations, les plus minutieuses; il est vrai aussi que les substances endocrines, sitôt qu'elles sont parvenues dans le sang artériel, n'y séjournent pas, mais se fixent tout de suite sur les organes sur lesquels elles agissent, cette fixation étant la condition de leur action; d'où la difficulté, soit de saisir le moment précis où on peut les trouver dans le sang aortique, soit de les y trouver en quantité suffisante à un moment donné. La nécessité s'impose alors, pour être assuré de leur destination physiologique, de les déceler dans le sang du cœur gauche.

« Il faut donc, pour caractériser une sécrétion interne, pouvoir retrouver dans le sang du cœur gauche ou dans le sang artériel un principe actif et il faut de plus, que celui-ci dans ce sang manifeste ses propriétés. »

*
* *

Or, en ce qui concerne la vagotonine, l'expérimentation a permis, entre les mains de D. SANTENOISE et de ses collaborateurs d'établir que cette substance répond aux conditions nécessaires et suffisantes pour attribuer à une substance extraite d'une glande endocrine la qualité d'hormone véritable :

1° L'ablation du pancréas est suivie de modifications de l'activité fonctionnelle du système organo-végétatif, de sens diamétralement opposé aux effets produits par l'administration de vagotonine chez l'animal normal.

2° Chez l'animal dépancréaté, l'administration de vagotonine est suivie, pendant un certain temps de modifications fonctionnelles du système végétatif, inverses de celles qui ont été provoquées par la pancréatectomie.

3° Le sang efférent de la veine pancréatique exerce sur le système organo-végétatif des effets identiques à ceux qui suivent l'administration de vagotonine.

4° Le sang carotidien des animaux non dépancrétés et vagotoniques possède également les mêmes propriétés.

Par contre, le sang carotidien des animaux dépancrétés ne possède plus, au moins après un certain laps de temps après la pancréatectomie, cette propriété.

Ces faits établissent sans discussion possible le caractère véritablement hormonal de la vagotonine.

CHAPITRE II

CHOIX DES PREUVES PHYSIOLOGIQUES DU CARACTÈRE HORMONAL DE LA VAGOTONINE

La démonstration du caractère hormonal d'une substance, par les preuves préconisées par GLEY, nécessite la mise en œuvre de techniques laborieuses et complexes et un examen critique serré des résultats.

En effet, l'ablation d'une glande, non seulement peut entraîner des modifications multiples, complexes, intriquées, n'ayant qu'un rapport lointain avec la suppression d'une sécrétion hormonale à effets et à caractères spécifiques, mais provoque toujours des perturbations qui n'ont absolument aucun rapport avec la sécrétion et la fonction étudiées.

Il en va ainsi pour les modifications liées au choc opératoire, aux lésions de voisinage, à l'inhibition ou à l'irritation d'organes au cours de l'intervention et surtout pour la résorption de substances dont la production, la libération et la pénétration dans le torrent circulatoire sont dues uniquement aux conditions de

l'intervention opératoire, à l'autolyse, aux traumatismes ou à la nécrose vasculaire.

De plus, lorsqu'une glande déverse dans l'organisme plusieurs hormones, il n'est pas aisé de dégager la part revenant dans les expériences d'ablation ou de transfusion à telle ou telle de celles-ci.

Toutefois, lorsque l'étude pharmacodynamique d'une substance, telle que l'insuline, met en évidence des effets spécifiques bien différents de ceux que l'on obtient par l'administration d'une autre substance dont on soupçonne le caractère hormonal, telle que la vagotonine, on est en droit de conclure par différence et de rapporter à la seconde substance les effets observés après ablation de l'organe ou transfusion de sang carotidien (sang du cœur gauche), lorsque ces effets sont inverses ou identiques à ceux donnés par l'administration de ladite substance et n'ayant aucun rapport avec ceux fournis par l'administration de la première.

C'est pourquoi la démonstration du caractère hormonal d'une substance ou de la fonction endocrine d'un organe par les méthodes d'ablation ou de transfusion ne saurait être valable que si l'on s'adresse à des effets physiologiques relativement simples et pouvant être rapportés sans doute possible à la substance ou à l'organe étudiés.

C'est ainsi, qu'en ce qui concerne la vagotonine et le pancréas, il ne peut être question, sans grandes complications expérimentales et critiques d'établir le caractère physiologique hormonal par l'étude, à l'aide des critères d'ablation d'organe, de substitution et de

transfusion, en s'adressant à tous les effets produits ou à toutes les fonctions mises en jeu par l'administration de cette substance.

C'est pourquoi nous laisserons délibérément de côté les résultats expérimentaux portant sur les modifications du métabolisme, sur les modifications physico-chimiques du milieu humoral qui sont trop étroitement liées à l'exercice de la fonction insuliniennne. De même, nous ne rapporterons pas les recherches portant sur la motricité intestinale, difficiles à interpréter du fait de l'intervention opératoire elle-même.

L'étude des modifications fonctionnelles vaso-motrices, en particulier du tonus et de la réflectivité neuro-vasculaire ainsi que de la pression artérielle, ne peut non plus, malgré l'importance des effets pharmacodynamiques de la vagotonine dans ces domaines, constituer un critère indiscutable, sauf par l'emploi de certains artifices opératoires (patte irriguée, tête irriguée): ceci en raison des perturbations, encore trop mal connues pour être précisées, apportées dans l'exercice des fonctions vaso-motrices, soit par les produits de résorption opératoire, produits vaso-dilatateurs et hypotenseurs d'autolyse, soit par la transfusion du sang provenant d'un autre animal, serait-il du même groupe sanguin.

L'étude des diverses manifestations ou modifications du tonus organo-végétatif (rythme cardiaque, volume des organes, pression artérielle, tonus intestinal ou vésical, etc.), se heurte à des difficultés identiques.

La fonction respiratoire, elle non plus, ne se prête pas à l'établissement de critères indiscutables du caractère hormonal de la vagotonine, malgré la netteté des effets de cette substance sur l'activité fonctionnelle des centres respiratoires.

Aussi, dans le présent travail, nous sommes-nous efforcé d'établir le caractère hormonal de la vagotonine sur des faits expérimentaux dont l'interprétation ne peut prêter à aucun doute ni à aucune ambiguïté.

Loin de restreindre la valeur de la démonstration, nous pensons que le fait de nous en tenir uniquement à des critères indiscutables met autant que possible la conclusion de ce travail à l'abri des critiques que l'on pourrait, à juste titre, porter sur des conclusions relatives à des faits expérimentaux ayant étudié des modifications fonctionnelles trop complexes et non spécifiques.

*
* *

Parmi les effets exercés sur le système végétatif par la vagotonine les plus caractéristiques de son action sont l'augmentation des effets réflexes vagues.

Les effets exercés par cette substance sur les phénomènes vaso-moteurs et en particulier sur l'activité fonctionnelle des centres sympathiques et des appareils sympathiques périphériques sont d'une interprétation trop complexe pour permettre, même avec une critique expérimentale très serrée, d'en démontrer

sans discussion possible le caractère véritablement hormonal.

C'est pourquoi nous ne rapporterons ici que des faits concernant l'action du pancréas et de la vagotonine sur l'activité réflexe vagale; les faits observés, au cours des expériences d'ablation ou de transfusion, concernant les modifications fonctionnelles de cette activité réflexe vagale, ne peuvent être attribués à aucun autre facteur que la vagotonine, celle-ci étant la seule substance retirée du pancréas qui puisse donner sur la réflexivité vagale des effets identiques à ceux de la transfusion de sang veineux pancréatique ou carotidien et exactement inverses de ceux que l'on provoque par la pancréatectomie.

Remarquons que cette affirmation n'est entièrement exacte qu'en ce qui concerne les faits observés dans les premières heures qui suivent la pancréatectomie: cette intervention est en effet suivie, non seulement du déficit de vagotonine, mais encore du déficit d'insuline et après plusieurs heures, ce manque d'insuline provoque de profondes perturbations du métabolisme, traduites par de l'hyperglycémie, de la glycosurie et surtout par la production anormale de corps acétoniques. De plus, la présence dans le torrent circulatoire de métabolites toxiques rend assez illusoire l'étude de modifications fonctionnelles du système végétatif dont les centres, les nerfs et les systèmes périphériques peuvent être modifiés, dans une mesure difficilement appréciable, soit par la présence de ces métabolites, soit par les modifications des équilibres physico-chimiques du milieu humoral.

D'ailleurs, il a été maintes fois remarqué, soit en clinique chez des diabétiques en état d'acidose marqué, soit chez des animaux dépancréatés depuis longtemps et non soumis au traitement insulinién (par conséquent, en acidose) que, dans ces conditions, on n'observe pas aux doses normales les effets pharmacodynamiques de la vagotonine sur l'excitabilité réflexe vagale. On ne saurait s'étonner de l'inefficacité d'un excitant physiologique sur des centres profondément intoxiqués, ou de la suppression d'effets réflexes liés à des conditions humorales troublant les caractères de la réponse des organes périphériques auxquels aboutit la voie finale de l'arc réflexe.

C'est pourquoi les recherches concernant l'action régulatrice du pancréas sur l'activité fonctionnelle du système végétatif ne sauraient être effectuées chez les animaux dépancréatés depuis longtemps que si les perturbations liées au déficit insulinién sont corrigées par l'administration régulière d'insuline.

Mais, là encore, surgit une difficulté. Il faut, en effet, éviter d'employer des insulines contenant de la vagotonine. Peut-être est-ce à la présence de vagotonine, si fréquente dans nombre d'insulines commerciales, que l'on doit attribuer l'absence d'accélération cardiaque observée chez certains animaux dépancréatés maintenus en survie grâce à l'administration d'extraits insuliniens du commerce.

L'irrégularité de la présence de vagotonine dans les insulines commerciales rend difficile l'étude du système végétatif chez des animaux ainsi dépancréa-

tés et maintenus en survie par ces insulines commerciales.

Aussi, bien que l'on observe assez régulièrement au cours des expériences sur les animaux, ainsi opérés et traités, une excitabilité réflexe vagale généralement plus faible que chez des animaux normaux, il est difficile de tirer des conclusions formelles d'expériences effectuées chez des animaux dépancréatés depuis longtemps.

En effet, s'ils ne sont pas soumis à un traitement insulinién, la perturbation du métabolisme qu'ils présentent modifie trop profondément leur système organo-végétatif; s'ils sont soumis au traitement insulinién, il est indispensable de n'utiliser que des insulines parfaitement débarrassées de vagotonine ce qui n'est que très irrégulièrement le cas de la majorité des insulines commerciales.

Aussi, n'est-ce que des observations effectuées dans les premières heures après pancréatectomie, période où les troubles liés au déficit insulinién sont peu marqués, que l'on peut en toute certitude tirer des preuves du caractère hormonal de la vagotonine. Notre exposé délaissera donc les faits observés chez les animaux dépancréatés depuis longtemps.

D. SANTENOISE et ses collaborateurs ayant à la suite d'un très grand nombre d'expériences montré la netteté et la régularité des effets de la vagotonine sur une série d'effets réflexes vagues, nous rapporterons dans le présent travail les résultats de l'étude faite par ces auteurs des modifications de ces effets réflexes, soit à la suite de l'ablation du pancréas, soit

à la suite de transfusions, par diverses méthodes, du sang efférent de la glande ou du sang artériel circulant. Nous y ajouterons un certain nombre d'expériences personnelles ayant abouti à des résultats identiques.

DEUXIÈME PARTIE

**Action de la vagotonine
sur divers effets réflexes vagues**

CHAPITRE PREMIER

ACTION DE LA VAGOTONINE SUR LES EFFETS CARDIO-MODÉRATEURS DE LA COMPRESSION DES GLOBES OCULAIRES

On sait que la compression des globes oculaires provoque chez l'homme, aussi bien que chez l'animal, toute une série d'effets organiques dont le plus important et le plus souvent utilisé est l'effet cardio-modérateur.

Cet effet de la compression des globes oculaires, connu surtout depuis les travaux d'ASCHNER et de DAGNINI (1908) qui l'avaient décrit presque en même temps est particulièrement utilisé en clinique pour interroger le tonus et l'excitabilité réflexe du vague; à ce titre, le réflexe oculo-cardiaque représente certainement un moyen d'étude simple et très commode, sinon très précis.

Nous ne saurions ici entrer dans les détails de technique de la recherche du réflexe oculo-cardiaque, de son inscription et des discussions auxquelles les diverses méthodes préconisées ou employées ont donné lieu.

Nous ne saurions néanmoins passer sous silence les critiques concernant son utilisation comme procédé d'investigation physiologique. C'est évidemment un procédé assez grossier dont les résultats sont parfois d'interprétation délicate.

On peut lui reprocher, en particulier, l'absence de précision (même avec les appareils oculo-compresseurs) dans la détermination et l'appréciation de l'intensité de l'excitation centripète qui déclanche le réflexe cardio-modérateur.

Toutefois, en suivant la technique indiquée par D. SANTENOISE (1924) nous avons pu nous convaincre que les renseignements fournis par la recherche du réflexe oculo-cardiaque sont suffisamment précis, à condition de prendre quelques précautions indispensables. En particulier, il faut que la compression digitale des globes oculaires chez l'animal anesthésié dont on enregistre la pression artérielle au moyen d'un kymographe de Ludwig soit relativement forte et suffisante pour produire un effet maximum de cardio-modération.

On s'en rendra compte par le fait que toute augmentation de compression n'est plus suivie d'une augmentation des effets réflexes; on peut donc admettre à ce moment qu'on a atteint l'intensité d'excitation pour laquelle la réponse réflexe est maxima.

D'autre part, on ne doit tenir compte que de l'effet cardio-modérateur pendant la compression même et non pas des variations du rythme cardiaque survenant après la compression, variations dont le mécanisme est trop complexe pour être interprété correctement.

De toute façon, c'est un moyen d'investigation simple, d'un usage commode et donnant dans l'ensemble des résultats suffisamment homogènes et comparables entre eux lorsqu'il est recherché dans des conditions correctes pour mériter d'être utilisé au moins pour les recherches préliminaires dans les laboratoires de physiologie.

D'autre part, il est indispensable lorsque l'on veut surtout étudier les modifications de l'effet réflexe de n'opérer que sur des animaux correctement anesthésiés et de ne comparer entre eux que des effets de la compression des globes oculaires observés dans les mêmes conditions d'anesthésie.

Rappelons que dans les recherches de cet ordre, il faut éviter l'emploi de substances telles que la morphine, la cocaïne, l'atropine et certains dérivés barbituriques très toxiques qui exercent une action propre soit sur les centres réflexes vagues, soit sur l'appareil pneumogastrique-cœur.

Deux anesthésiques permettent une étude correcte de l'excitabilité réflexe vagale: le chloralose, bien exempt de parachloralose, et le pernocton employé par la voie sous-cutanée.

D'ailleurs, s'il est indispensable d'une part d'employer des doses suffisantes pour avoir une bonne anesthésie, il faut d'autre part ne pas employer des doses trop élevées capables en particulier de perturber la respiration dont le rôle sur l'excitabilité réflexe du système organo-végétatif ne saurait être négligé.

Il faut que les animaux sur lesquels on expérimen-

te soient en bon état de santé et de nutrition; il faut aussi que ces animaux soient traités avec douceur et que les opérations d'anesthésie soient conduites rapidement, afin d'éviter le plus possible les phénomènes émotionnels capables de déclancher des décharges d'adrénaline pouvant perturber les observations pendant la première partie des expériences.

Une autre précaution très importante consiste à éviter le refroidissement des animaux qui perturbe profondément l'excitabilité réflexe végétative.

Il faut aussi éviter d'étudier des réponses réflexes vagales chez des animaux à rythme respiratoire anormal et surtout chez des animaux en apnée, ne serait-ce que depuis quinze secondes: une légère hypercapnie est suffisante pour accroître dans des proportions considérables l'intensité de la réponse cardio-modératrice, non seulement de diverses excitations réflexes, mais encore de l'excitation du bout périphérique d'un pneumogastrique sectionné.

*
* *

L'administration de vagotonine provoque, comme l'a montré D. SANTENOISE en 1928 (1), chez certains animaux un accroissement net, souvent considérable des effets cardio-modérateurs dus à la compression

(1) SANTENOISE (D.), FUCHS (G.), VARE (G. et P.), VERDIER (H.), VIDACOVITCH (M.), DELOW et GROSPERRIN. — Démonstration de physiologie nerveuse. Société de Psychiatrie, 22 novembre 1928; *Encéphale*, 1928, n° 10, p. 951.

des globes oculaires. Le fait a été confirmé depuis par de nombreux auteurs (2).

-
- (2) FUCHS (G.), GARRELON (L.), SANTENOISE (D.) et VIDACOVITCH (M.). — Nouvelles recherches sur l'action vagotonisante de l'insuline. *C. R. Soc. Biol.*, 8 décembre 1928, XCIX, p. 1780.
- GARRELON (L.), SANTENOISE (D.), VERDIER (H.) et VIDACOVITCH (M.). — Pancréas et excitabilité pneumogastrique. *Ac. des Sciences*, 20 janvier 1930, XCC, p. 315.
- VERDIER (H.). — Insuline et excitabilité réflexe des centres. Thèse Nancy. Le Grand, éditeur, 1930.
- LOUYOT (P.). — Premières recherches cliniques sur l'action hypoglycémisante de la vagotonine. Thèse Nancy, 1930.
- MASSOULIER (J.). — Contribution à l'étude de la vagotonine sur le pneumogastrique. Thèse Paris, 1931.
- RATHERY (Fr.). — Essai clinique de la vagotonine de Santenoise chez les diabétiques. Soc. Méd. des Hôp., 20 octobre 1931.
- SANTENOISE (D.), FUCHS (G.), MERKLEN (L.) et VIDACOVITCH (M.). — Efficacité de la vagotonine par voie entérale. *C. R. Soc. Biol.*, 15 mars 1932, CIX, p. 1201.
- SANTENOISE (D.), MERKLEN (L.), PORC'HER (Y.) et VIDACOVITCH (M.). — Vagotonine et excitabilité réflexe cardio-modératrice. *C. R. Soc. Biol.*, 15 mars 1932, CIX, p. 1197.
- JOCCOTTON (R.). — Contribution à l'étude des hormones pancréatiques par la voie entérale. Thèse Paris, 1932.
- GARRELON (L.) et GALLET (T.). — Variations du taux de glutathion dans le sang sous l'influence d'injections de vagotonine. *C. R. Soc. Biol.*, 16 avril 1932, CIX, p. 1195.
- SANTENOISE (D.), MERKLEN (L.) et VIDACOVITCH (M.). — Vagotonine et régulation de la pression artérielle. Ass. des Physiologistes, Lille, 11-14 mai 1932.
- SANTENOISE (D.), MERKLEN (L.), PORC'HER (Y.) et VIDACOVITCH (M.). — Action de la vagotonine sur le système nerveux sympathique et para-sympathique chez l'homme. *C. R. Soc. Biol.*, 24 mai 1932, CX, p. 617.
- BÉNARD (H.) et MERKLEN (F.-P.). — Vagotonine et nerf de Héring. *C. R. Soc. Biol.*, 18 juin 1932, CX, p. 521.
- MORELLE (E.). — Spécificité de l'action hypotensive de la vagotonine. Thèse Nancy, 1932.
- SANTENOISE (D.), BONNET (V.), RICHARD (A.) et VIDACOVITCH (M.). — Etude électro-physiologique de l'action de la vagotonine sur l'excitabilité réflexe parasympathique. *C. R. Soc. Biol.*, 15 octobre 1932, CXI, p. 276.

Cet effet est particulièrement net chez les animaux anesthésiés au chloralose : dans ces conditions en effet, l'élément douleur ne risque pas de troubler les résultats par la tachycardie qu'il provoque souvent.

D'ailleurs les effets de la vagotonine sur l'excitabilité réflexe vagale, observés chez le chien, le lapin et l'homme à l'aide du réflexe oculo-cardiaque, ont trouvé leur confirmation dans l'étude des effets de cette substance sur divers autres réflexes, à l'égard desquels on ne peut formuler les mêmes objections ou les mêmes réserves.

-
- ETIENNE (G.) et LOUYOT (P.). — Une crise de tachycardie paroxystique arrêtée par la vagotonine. Soc. Méd. Nancy, 25 janvier 1933.
- Un cas d'hyper épiphrie traité par la vagotonine. Soc. Méd. de Nancy, 25 janvier 1933.
- ABRAMI, SANTENOISE et BERNAL. — Effets de la vagotonine dans l'hypertension artérielle. *Presse Médicale*, 1^{er} mars 1933, n° 17, p. 329.
- COMBEMALE (P.) et DESCHILDRE (L.). — Recherches de pharmacodynamie humaine avec la vagotonine. Soc. Méd. du Nord, février 1933; *Presse Médicale*, 11 mars 1933, n° 20, p. 406.
- DESCILDRE (Léon). — Recherches de pharmacodynamie clinique avec la vagotonine. Thèse Lille, 1933.
- SEIDNER (Ladislas). — Contribution à l'étude de l'antagonisme de l'adrénaline et de certains extraits pancréatiques. Thèse Paris, 1933.
- DESUELLES (M.), LÉCULIER (P.) et GARDIEN (M^{me} P.). — Effets de la vagotonine sur 200 aliénés. Etude biologique et thérapeutique. Soc. méd. Psych., 23 octobre 1933; *Annales médico-psychologiques*, 14^e série, II, p. 371.
- CLAUDE (H.), DUBLINEAU (G.) et DOROLLE. — Action de la vagotonine sur le R.O.C. dans quelques cas d'anxiété. Soc. méd. Psychol., 23 octobre 1933; *Annales méd.-psychol.*, 14^e série, II, p. 376.
- ETIENNE (G.) et LOUYOT (P.). — La vagotonine et son action thérapeutique cardio-vasculaire. *Paris Médical*, 12 mai 1934, n° 19, p. 401.
- DESUELLES, LÉCULIER et GARDIEN (M^{me} P.). — Action de la vagotonine sur la pression artérielle. *Paris Médical*, 26 mai 1934, n° 21, p. 446.
- DESUELLES (M.), LÉCULIER (P.), GARDIEN-JOURD'HEUIL (M^{me}) et GARDIEN (P.). — A propos de quelques cas d'anxiété guéris ou améliorés par la vagotonine. *Ann. Méd.-Psychol.*, n° 3, octobre 1934.

Voici un exemple d'action enregistré chez un chien chloralosé :

10 décembre 1928. — N° 227.

Chien ♂ de 13,400 kg.

12 h. 25. Anesthésie au chloralose.

Inscription de la pression carotidienne gauche au moyen d'un kymographe de Ludwig.

13 h. R.O.C. 21/14 (1).

13 h. 23. R.O.C. 25/12 (tracé I).

15 h. 15. Injection intra-veineuse de 1 mgr. par kg. de vagotonine γ .

15 h. 23. R.O.C. rythme avant : 18 - arrêt cardiaque de 19".
(tracé II).

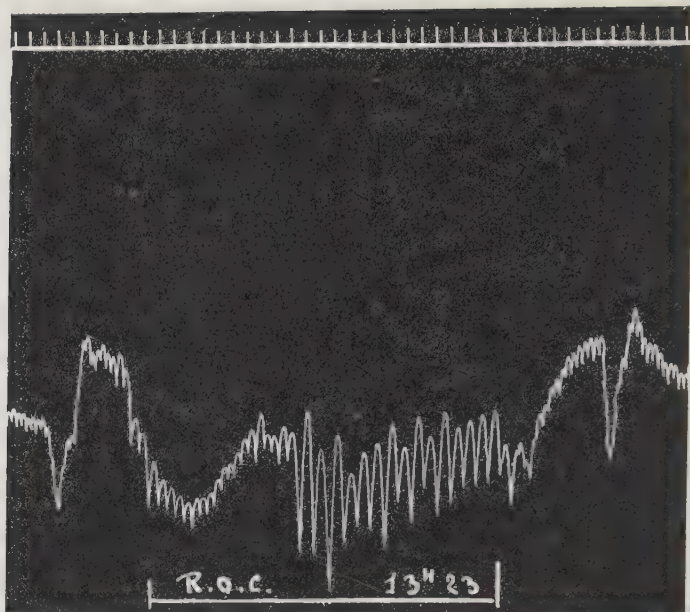
15 h. 52. R.O.C. rythme avant : 18 - arrêt cardiaque de 24".

16 h. R.O.C. 12/4 avec arrêt cardiaque de 9".

Les résultats que l'on observe chez le lapin non anesthésié sont du même ordre. Dans ces conditions, l'objection de l'anesthésie ainsi que de l'anesthésique employé ne peut plus être posée.

Or, même chez l'animal non anesthésié on constate régulièrement, après administration de vagotonine, une augmentation très nette et souvent considérable des effets cardio-modérateurs de la compression des globes oculaires, comme le montre bien l'exemple suivant :

(1) Le premier chiffre indique le rythme cardiaque pendant 10 secondes avant la compression des globes oculaires, le second le rythme cardiaque pendant le même temps au cours de la compression.



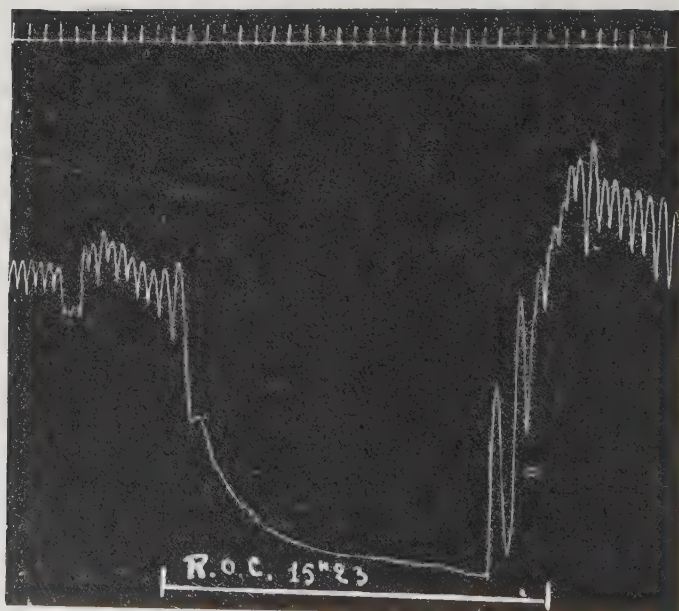
TRACÉ I

In thèse MORELLE.

10 décembre 1928. — N° 227

Chien ♂ de 13,400 kg.

R.O.C. avant injection de vagotonine



TRACÉ II

In thèse MORELLE.

Même animal

R.O.C. 6 minutes après injection intraveineuse
de 1 mg./kg. de vagotonine γ : augmentation considérable
des effets de la compression; arrêt cardiaque de 19"

18 août 1931. — N° 826.

Lapin ♂ de 2,180 kg.

Pression carotidienne droite.

15 h. 10. R.O.C. 37/16 (travé III).

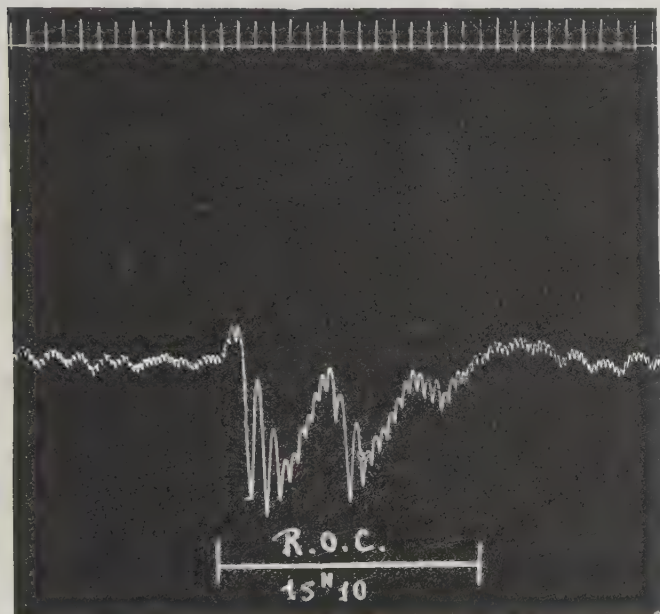
15 h. 35. R.O.C. 38/24.

15 h. 40. Injection sous-cutanée de 1/20^e de mgr. par kg. de
vagotonine D.S. 1618.

16 h. R.O.C. 38/9 bien augmenté.

17 h. R.O.C. 35/8.

18 h. 10. R.O.C. 33/9 réflexe bien augmenté, avec arrêts
cardiaques de 4 à 5'' (tracé IV).



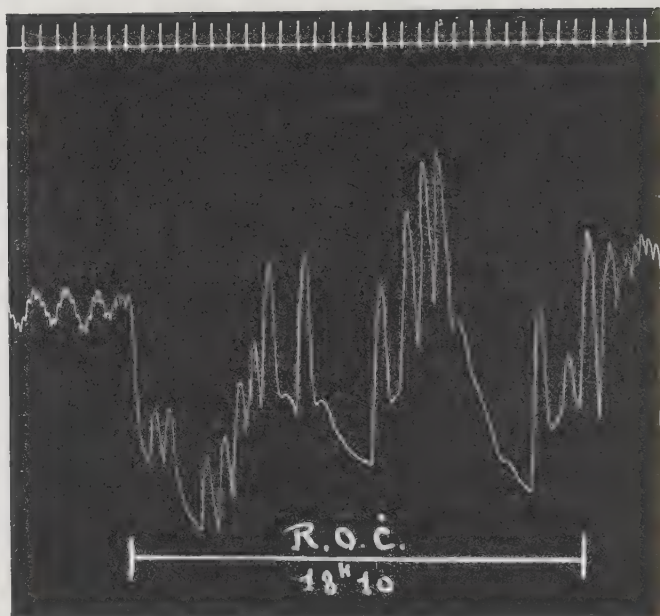
TRACÉ III

In thèse MORELLE.

18 août 1931. — N° 826

Lapin ♂ de 2,180 kg.

R.O.C. avant injection de vagotonine



TRACÉ IV

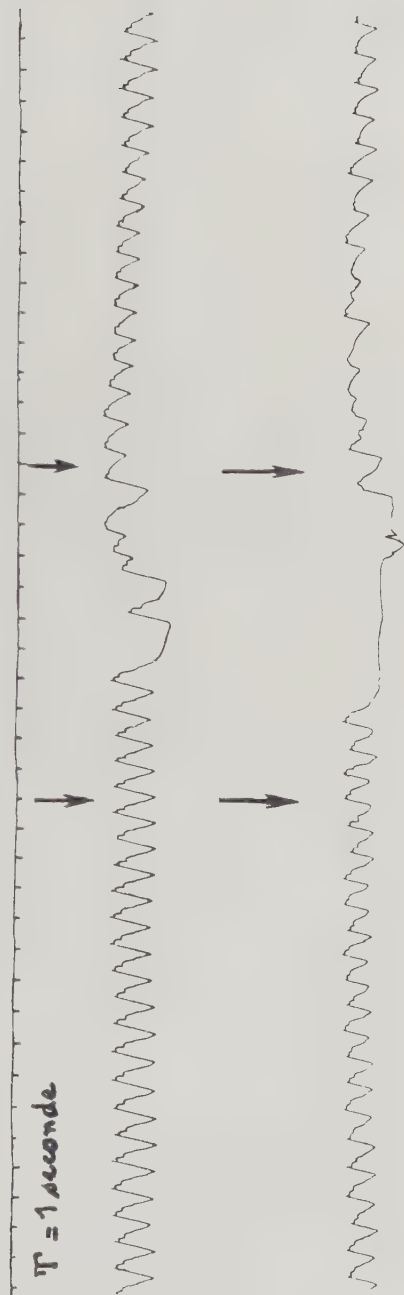
In thèse MORELLE.

Même animal

R.O.C. 2 h. 30 après injection sous-cutanée de $1/20^e$ mg./kg.
de vagotonine D S 161 ♂: arrêts cardiaques de plusieurs secondes

Signalons enfin que, chez l'homme non anesthésié, l'administration de vagotonine donne des résultats tout à fait comparables à ceux que l'on observe en expérimentation. L'injection sous-cutanée de vagotonine est généralement suivie d'une augmentation très nette de l'effet cardio-modérateur de la compression des globes oculaires, fait confirmé, à l'heure actuelle par un très grand nombre de travaux et d'auteurs.

R.O.C. avant vagotonine.



R.O.C. après vagotonine

TRACÉ V

M. X... : augmentation nette du R.O.C. 45' après injection sous-cutanée d'une ampoule de vagotonine (20 mg.)

CHAPITRE II

ACTION DE LA VAGOTONINE SUR LES EFFETS CARDIO-MODÉRATEURS DE L'EXCITATION FARADIQUE DU NERF LARYNGE SUPÉRIEUR ET DES NERFS DÉPRESSEURS

Si la recherche du réflexe oculo-cardiaque peut paraître imprécise au point de vue physiologique, il n'en est plus de même lorsque l'on emploie l'excitation électrique pour la mise en jeu d'un réflexe.

En effet, avec l'excitant électrique, on est en mesure de déterminer avec précision, aussi bien le seuil de l'effet réflexe (c'est-à-dire l'intensité minima d'excitation pour laquelle on obtient un effet appréciable) que l'intensité maxima d'excitation au delà de laquelle il ne se produit plus d'accroissement des effets.

D'autre part, il est ainsi possible de répéter exactement les mêmes excitations et de comparer de la sorte les effets obtenus avant et après l'administration de vagotonine.

Nous rapporterons les résultats des recherches effectuées en étudiant l'action de la vagotonine sur les effets réflexes cardio-modérateurs de l'excitation faradique à l'aide de la bobine de Du Bois Reymond, soit du bout central du nerf laryngé supérieur, soit du nerf de Cyon, soit du nerf de Héring.

I

Effet cardio-modérateur de l'excitation du bout central du nerf laryngé supérieur

On sait, depuis les travaux de FRANÇOIS-FRANCK, que l'excitation du bout central du nerf laryngé supérieur, chez le chien, provoque lorsqu'on emploie une excitation faradique d'une intensité suffisante un ralentissement du rythme cardiaque par mise en jeu réflexe du vague. Notons, toutefois, que chez certains animaux, cet effet cardio-modérateur est souvent très peu accusé, l'effet hypertenseur étant alors prédominant.

Le nerf laryngé supérieur est soigneusement isolé, assez loin de la bifurcation carotidienne ainsi que du pneumogastrique pour éviter la diffusion de l'excitation, soit vers le sinus carotidien, ce qui risquerait de déclencher des réflexes cardio-modérateurs dont on connaît l'intensité (nerf de Héring), soit vers le pneumogastrique en produisant ainsi un effet cardio-modérateur direct. Le nerf est ensuite chargé sur l'électrode excitatrice et la plaie refermée pour éviter le dessèchement du nerf. Notons qu'il faut employer

des excitations relativement fortes pour obtenir un effet cardio-modérateur marqué.

C. FRANCK, L. MERKLEN et M. VIDACOVITCH (1) ont montré que l'administration de vagotonine détermine une augmentation d'excitabilité réflexe vagale, traduite par l'accroissement des effets cardio-modérateurs de l'excitation faradique du nerf laryngé supérieur, ainsi que l'abaissement du seuil nécessaire pour déclancher la cardio-modération.

Nous avons, à plusieurs reprises, retrouvé des résultats identiques.

7 septembre 1933. — N° 1436.

Chien ♂ de 6 kg.

14 h. 15. Anesthésie au chloralose.

Pneumographe de Paul Bert.

Inscription de la pression carotidienne gauche au moyen d'un kymographe de Ludwig.

Préparation du nerf laryngé supérieur gauche que l'on charge sur une électrode bipolaire pour excitation du nerf au moyen de la bobine de DU

BOIS REYMOND.

15 h. 10. R.O.C. 25/14.

Excitation du nerf laryngé 15". E.B. (1): 5 = 21/13, effet cardio-modérateur peu marqué (tracé VI).

15 h. 30. Injection intra-veineuse de 2 mgr./kg. de vagotonine V.S. 6382.

(1) FRANCK (C.), MERKLEN (L.) et VIDACOVITCH (M.). — Action de la vagotonine sur l'effet cardio-modérateur réflexe de l'excitation du bout central du nerf laryngé supérieur. *C. R. Soc. Biol.*, 1933, t. CXIV, p. 606.

(1) E.B.: écartement des bobines de l'appareil de Du Bois Reymond.

16 h. R.O.C. 20/10.

16 h. 30. Chloralose: 0 gr. 30.

16 h. 45. R.O.C. 16/9.

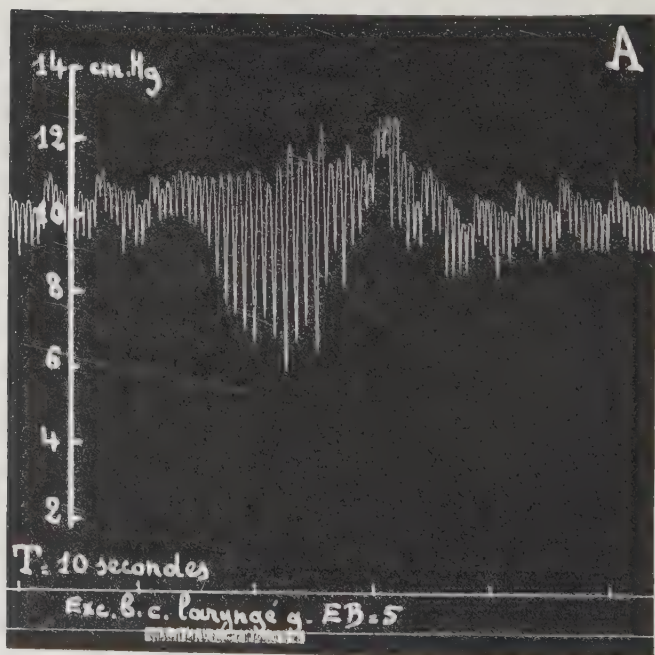
Excitation du nerf laryngé 15". E.B.: $5 = 17/8$,
effet cardio-modérateur assez nettement augmen-
té.

17 h. 20. R.O.C. 14/9.

Excitation du nerf laryngé 15". E.B.: $5 = 13/4$,
avec arrêt cardiaque de 3", effet cardio-modéra-
teur fortement augmenté.

17 h. 45. R.O.C. 14/9.

Excitation du nerf laryngé 15". E.B.: $5 = 16/7$,
avec arrêt cardiaque de 2" (tracé VII).

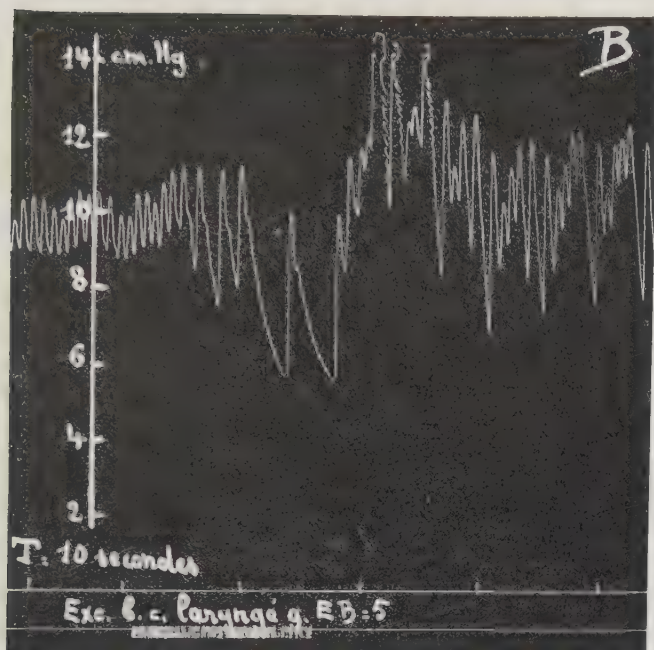


TRACÉ VI

7 septembre 1933. — N° 1436

Chien ♂ de 6 kg.

Excitation du bout central du nerf laryngé supérieur avant vagotonine
Effet cardio-modérateur minime



TRACÉ VII Même animal
Même excitation du bout central du nerf laryngé supérieur
après injection de vagotonine
Augmentation considérable de la cardio-modération ainsi provoquée

II

Effet cardio-modérateur de l'excitation du bout central du nerf de Cyon

Avec le nerf dépresseur de Cyon, chez le lapin, anesthésié ou non, on observe, après administration de vagotonine, des résultats du même ordre. La même excitation faradique provoque des effets cardio-modérateurs souvent considérablement augmentés.

La préparation et l'isolement du nerf de Cyon, chez le lapin, peut présenter quelquefois certaines difficultés. La meilleure façon consiste à isoler les trois nerfs du cou, parmi lesquels le nerf de Cyon est souvent le plus frêle, et de les charger sur des fils d'attente et, une fois la pression carotidienne enregistrée, d'exciter les deux filets frêles pour reconnaître celui dont l'excitation déclanche le réflexe dépresseur.

Il est important de sectionner ensuite le nerf de Cyon et de charger seulement le bout central sur l'électrode excitatrice. En effet, comme l'avaient signalé déjà ROEVER (1869) et HÉRING (1894) il arrive quelquefois que l'excitation du bout périphérique du nerf de Cyon, donne un effet cardio-modérateur dû à la présence dans le nerf de Cyon de fibres nerveuses appartenant au pneumogastrique.

Il est nécessaire, d'autre part, de prendre toutes les précautions pour éviter le dessèchement ou le tiraillement du nerf. La meilleure méthode consiste à refermer la peau sur l'électrode excitatrice à l'aide d'une pince.

L. MERKLEN, D. SANTENOISE et M. VIDACOVITCH (1) ont constaté, chez le lapin, que l'injection intra-veineuse ou sous-cutanée de vagotonine est suivie de l'apparition ou d'une augmentation notable de l'effet cardio-modérateur provoqué par l'excitation faradique du nerf de Cyon.

(1) MERKLEN (L.), SANTENOISE (D.) et VIDACOVITCH (M.). — Action de la vagotonine sur le réflexe dépresseur de Cyon. *C. R. Soc. Biol.*, t. CIX, p. 542.

Dans une communication verbale à la Société de Biologie, le 20 février 1932, M. le Professeur LAMBERT a signalé qu'il avait obtenu avec M^{lle} HENNEQUIN, des résultats semblables.

Bien que le réflexe de Cyon, chez le lapin, ne puisse être utilisé pour une démonstration complète du caractère hormonal de la vagotonine, pour des raisons anatomiques et techniques, nous rapporterons néanmoins quelques exemples de cette action de la vagotonine sur le réflexe de Cyon, car on ne peut faire à ces résultats, qu'il est possible d'obtenir chez l'animal non anesthésié, l'objection que les modifications des effets réflexes peuvent être dus à l'anesthésie.

7 janvier 1932. — N° 948 *bis*.

Lapin ♀ de 2,950 kg., à jeun depuis 24 heures.

Inscription de la pression carotidienne gauche au moyen d'un kymographe de Ludwig.

Préparation du nerf de Cyon gauche que l'on charge sur un excitateur double pour excitation au moyen de la bobine de DU BOIS REYMOND.

15 h. R.O.C. 44/35.

15 h. 15. Excitation du bout central du nerf de Cyon: 20".
E.B.: 8, pas d'effet cardio-modérateur.

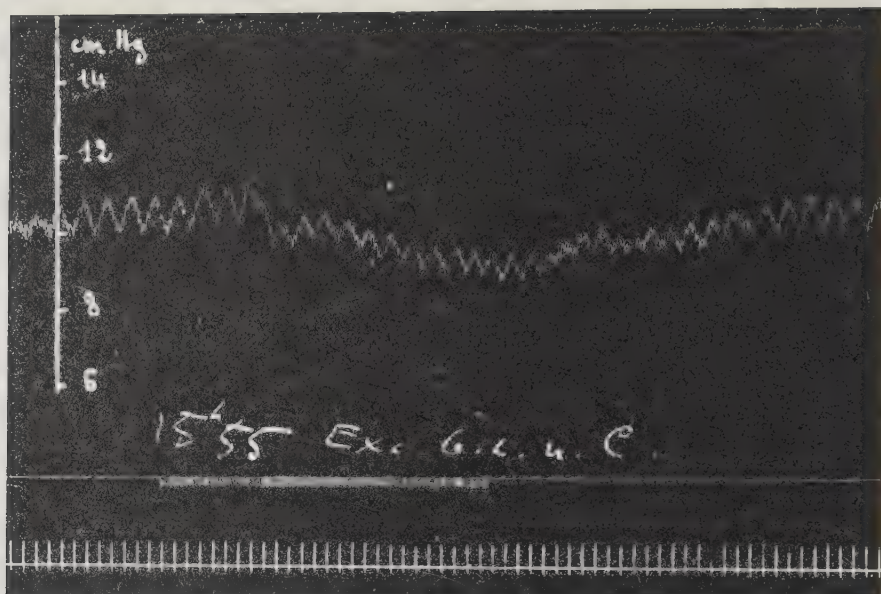
15 h. 55. Excitation du bout central du nerf de Cyon: 20".
E.B.: 2, effet peu net.

16 h. Injection sous-cutanée de 1/20^e mg./kg. de vagotonine V.S. 128, fraction B.

17 h. 35. Excitation du bout central du nerf de Cyon: 20".
E.B.: 2, effet identique.

18 h. 30. Excitation du bout central du nerf de Cyon: 20".
E.B.: 2, effet cardio-modérateur très nettement augmenté.

R.O.C. 32/14, très augmenté.



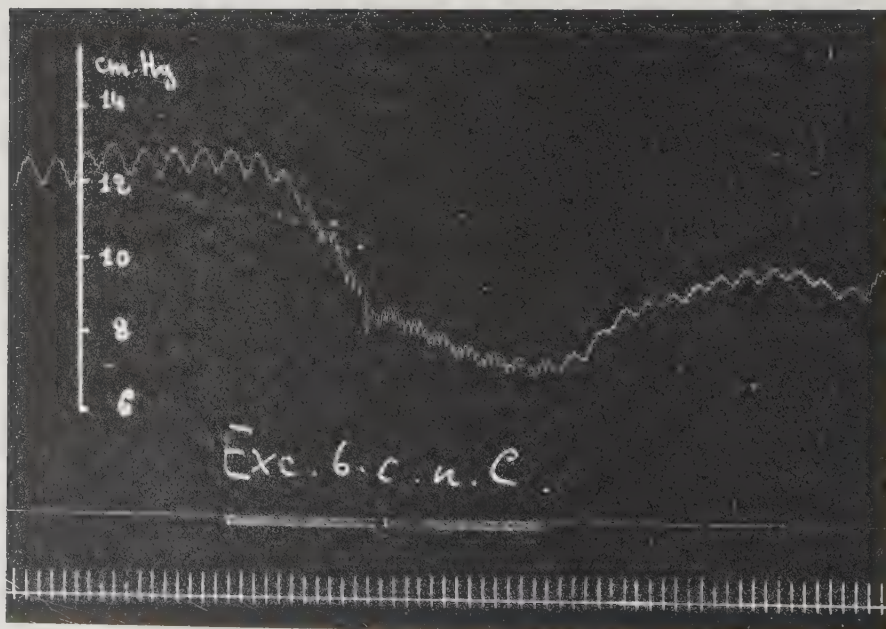
TRACÉ VIII

In thèse MORELLE.

7 janvier 1932. — N° 948 bis

Lapin ♀ de 2,950 kg.

Excitation faradique du nerf de Cyon avant vagotonine



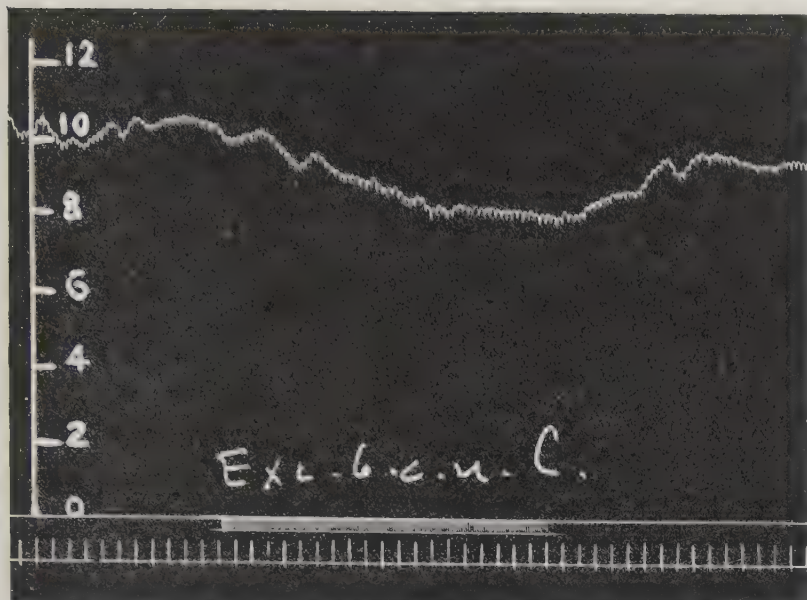
TRACÉ IX

In thèse MORELLE.

Même animal

Même excitation du nerf de Cyon après vagotonine

Augmentation nette de l'effet cardio-modérateur



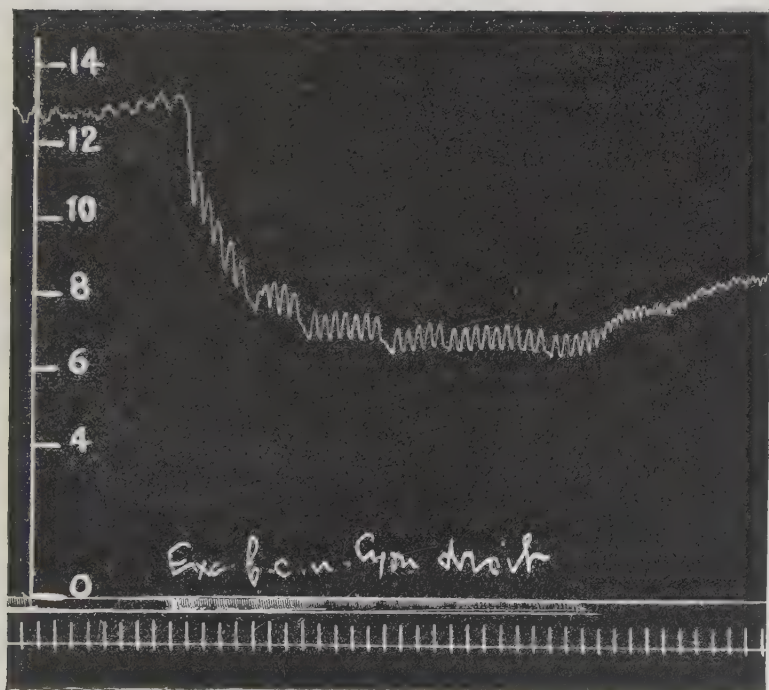
TRACÉ X

In thèse MORELLE.

6 février 1932. — N° 978

Lapin ♀ de 2,850 kg.

Excitation du bout central du nerf de Cyon avant vagotonine



TRACÉ XI

In thèse MORELLE.

Même animal

Même excitation du nerf de Cyon après vagotonine
Augmentation considérable de l'effet cardio-modérateur
du réflexe de Cyon

6 février 1932. — N° 978.

Lapin ♀ de 2,850 kg., à jeun depuis 24 heures.

Inscription de la pression carotidienne droite au moyen d'un kymographe de Ludwig.

Préparation du nerf de Cyon gauche que l'on charge sur une électrode bipolaire pour excitation au moyen de la bobine de DU BOIS REYMOND.

15 h. 35. R.O.C. 26/18.

15 h. 40. Excitation du bout central du nerf de Cyon gauche: 20". E.B.: 8, effet cardio-modérateur nul.

16 h. 5. R.O.C. 28/16.

16 h. 30. Injection sous-cutanée de 1/20^e mgr./kg. de V.S. 168.

17 h. R.O.C. 38/13 légèrement augmenté.

19 h. 45. R.O.C. 36/11 très augmenté.

20 h. 10. Excitation du nerf de Cyon gauche: 20". E.B.: 8, effet cardio-modérateur très augmenté.

III

Effets cardio-modérateurs de l'excitation faradique du nerf de Héring

On sait que de l'aorte et du sinus carotidien partent des filets nerveux dont l'excitation faradique centripète déclanche de l'hypotension artérielle par suite d'un ralentissement du rythme cardiaque ainsi que de la dilatation des vaisseaux dans presque la totalité des territoires vasculaires de l'organisme.

Or, il est particulièrement intéressant de souligner que l'administration de vagotonine est suivie d'une augmentation considérable des effets déclanchés par ces réflexes dont on connaît le rôle important au point

de vue de la régulation de la pression artérielle, ainsi que du maintien du tonus parasympathique, en général (H.-E. HÉRING, C. HEYMANS, etc.).

Pour découvrir et isoler le nerf de Héring, la technique employée était la suivante :

Sur le chien préalablement anesthésié, on pratique une incision médiane de la peau au niveau du larynx, en la prolongeant en haut et en bas de quelques centimètres. Il importe de prolonger l'incision en haut d'une manière suffisante, ce qui permet de bien dégager la région. On dissèque et on sectionne entre deux ligatures toutes les veines qui croisent la région de la bifurcation carotidienne. On sectionne ensuite tous les filets nerveux qui croisent la région et qui sont souvent très nombreux (filets pharyngiens, rameau descendant de l'hypoglosse, etc.). On a également avantage à bien libérer le nerf hypoglosse et à le sectionner le plus haut possible vers les centres. La région ainsi dégagée, on libère la carotide primitive de sa gaine, ainsi que du pneumogastrique, et on la dissèque très prudemment, se dirigeant vers le haut. Notons que, le plus souvent, il n'est pas nécessaire de lier et de sectionner l'artère thyroïdienne. En soulevant la carotide primitive avec précaution, on poursuit la libération de la bifurcation de cette artère en ses branches terminales, en l'isolant surtout avec soin du pneumogastrique et du laryngé supérieur qui lui est souvent accolé. Il est souvent nécessaire de lier et de sectionner entre deux ligatures quelques petites artères, ou artérioles partant de la région du sinus, pour éviter des hémorragies, le plus souvent mini-

mes, mais susceptibles de rendre méconnaissable et difficile à isoler le nerf de Héring. On isole avec beaucoup de précaution l'artère occipitale et les artères pharyngiennes, on les lie et on les sectionne. Il est, à ce moment facile d'apercevoir et d'isoler, sur une longueur suffisante, le nerf de Héring qui est chargé sur les électrodes excitatrices.

La pression artérielle, prise généralement à la fémorale, est inscrite à l'aide du kymographe de Ludwig.

L'analyse des courbes de pression, à la suite de l'excitation faradique du nerf de Héring avant et après administration de vagotonine, montre deux ordres de faits particulièrement significatifs.

1° On a constaté que l'injection de vagotonine est suivie d'une augmentation souvent considérable des effets d'une excitation faradique suffisamment intense du nerf de Héring.

M. le Professeur LAMBERT avait signalé le fait, qu'il avait observé avec M^{lle} HENNEQUIN, à la Société de Biologie de Nancy, le 20 février 1932, et avait engagé M. le Professeur SANTENOISE à utiliser ce réflexe dans ses recherches concernant l'action de la vagotonine sur l'excitabilité réflexe vagale.

H. BÉNARD et F.-P. MERKLEN (1) (1932) ont pu constater, qu'alors que l'excitation électrique du nerf de Héring chez un chien, ne provoquait, avant l'injection de vagotonine, qu'une bradycardie modé-

(1) BÉNARD (H.) et MERKLEN (F.-P.). — Vagotonine et nerf de Héring. *C. R. Soc. Biol.*, 1932, t. CX, p. 521.

rée, sans pause cardiaque nette, la même excitation, une heure environ après l'injection de 2,5 cgr./kg. de vagotonine, a entraîné un arrêt cardiaque de 30'', suivi d'un nouvel arrêt de plus courte durée et d'une bradycardie persistante.

On peut se rendre compte de la netteté de la différence entre les réactions, obtenues avant et après vagotonine, sur les deux figures que nous reproduisons et que nous empruntons à ces auteurs.

6 mai 1932. — N° 1074.

Chien ♂ de 20 kg., à jeun depuis 24 heures.

14 h. 50. Anesthésie au chloralose.

Inscription de la pression fémorale gauche au moyen d'un kymographe de Ludwig.

Préparation du nerf de Héring droit que l'on charge sur une électrode bipolaire pour excitation à la bobine de DU BOIS REYMOND.

15 h. 25. R.O.C. 31/13.

17 h. 10. Excitation du nerf de Héring droit E.B. 8.

Effet cardio-modérateur existant mais peu marqué (tracé XII).

17 h. 35. R.O.C. 39/12.

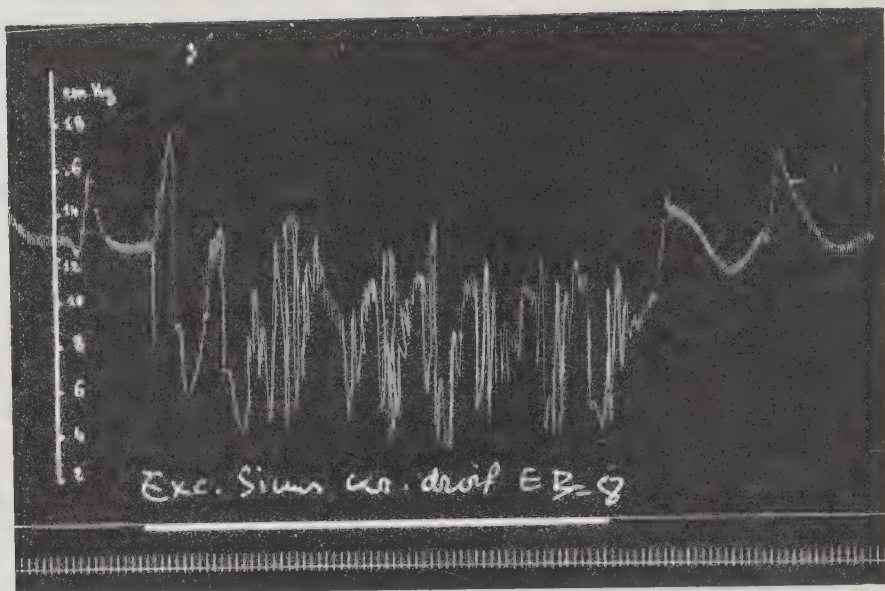
17 h. 50. Injection intra-veineuse de 50 cgr. de vagotonine V.S. 88.

18 h. R.O.C. rythme avant 37; arrêt cardiaque de 8'', réflexe très augmenté.

18 h. 10. R.O.C. rythme avant 35; arrêt cardiaque de 16''.

18 h. 45. Excitation du nerf de Héring E.B. 8.

Effet cardio-modérateur intense; arrêt cardiaque de 20'' (tracé XIII).



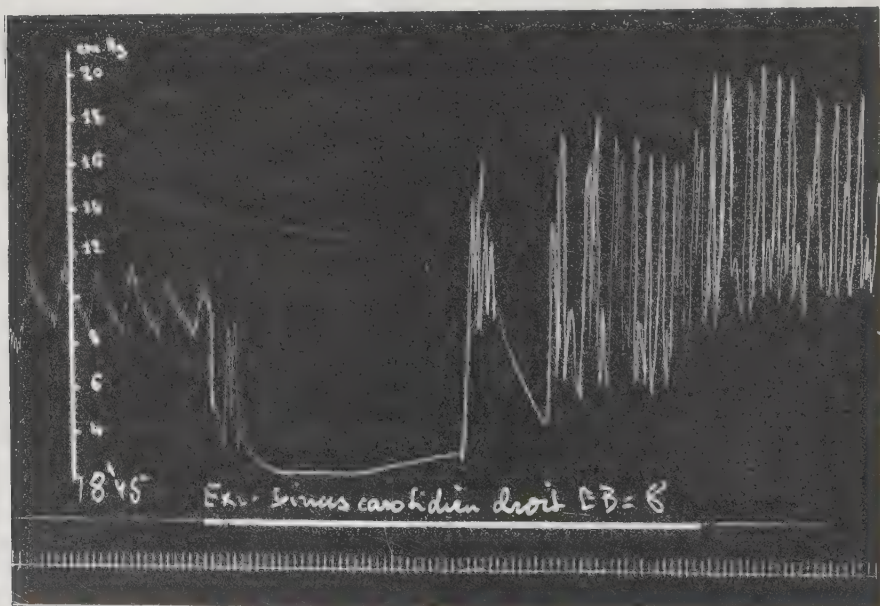
TRACÉ XII

In *C. R. Soc. Biol.*, 1932, t. CX, p. 522.

6 mai 1932. — N° 1074

Chien ♂ de 20 kg.

Excitation faradique du nerf de Héring avant vagotonine



TRACÉ XIII

In *C. R. Soc. Biol.*, 1932, t. CX, p. 523.

Même animal

Même excitation faradique du nerf de Héring
après injection de vagotonine

2° Parallèlement à cette augmentation de l'effet maximum de l'excitation après administration de vagotonine, on constate un abaissement net du seuil du réflexe cardio-moderateur. En effet, après administration de cette hormone, la même excitation, qui, avant vagotonine, n'était suivie d'aucun effet cardio-moderateur ou d'un effet juste appréciable, provoque un effet cardio-moderateur très nettement augmenté, souvent même considérable. Pour avoir à peu près le même effet cardio-moderateur qu'avant vagotonine, il suffit d'exciter avec un courant nettement inférieur, c'est-à-dire avec un éloignement de bobine supérieur de un à deux centimètres, comme le montre bien l'exemple suivant :

1^{er} novembre 1933. — N° 1453.

Chien ♂ de 12 kg.

14 h. 40. Anesthésie au chloralose.

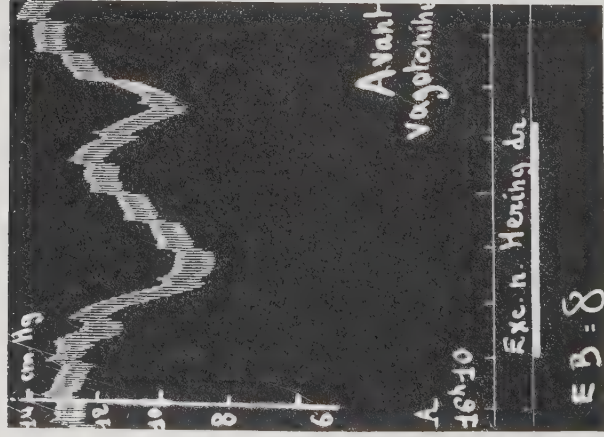
14 h. 50 à 15 h. 10. Préparation du nerf de Héring droit que l'on charge sur une électrode bipolaire pour excitation à la bobine de DU BOIS REYMOND.

Inscription de la pression fémorale au moyen du kymographe de Ludwig.

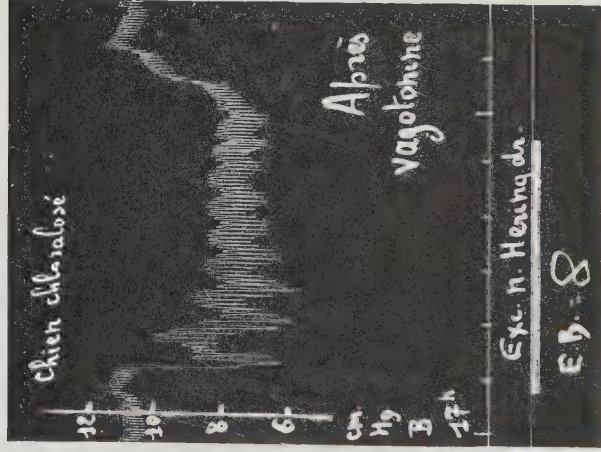
16 h. 10. Excitation du nerf de Héring droit 40". E.B.: 8, effet cardio-moderateur juste appréciable.

16 h. 30. Injection intra-veineuse de 2 mg./kg. de vagotonine V.S. 6382.

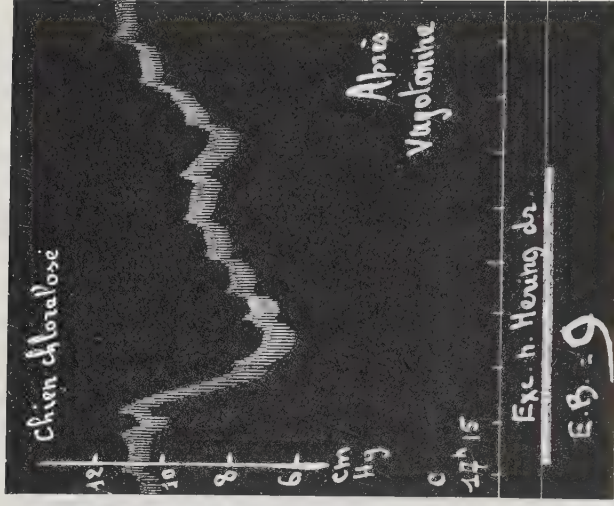
17 h. Excitation du nerf de Héring droit 40". E.B.: 8, effet cardio-moderateur très net.
40". E.B.: 9, effet comparable à celui que l'on obtenait avant la vagotonine avec un écartement de bobine: 8.



TRACÉ XIV - A
1^{er} novembre 1933. — N° 1453
Chien ♂ de 12 kg.
Excitation du nerf de Héring
(40''. E.B.: 8)
Effet cardio-modérateur
très peu marqué



TRACÉ XIV - B
Même animal
Excitation du nerf de Héring
(40''. E.B.: 8) après vagotonine
Effet cardio-modérateur très net



TRACÉ XIV - C
Même animal
Excitation du nerf de Héring (40''. E.B.: 9)
même pour un écartement des bobines plus grand; pour obtenir un effet comparable à E.B.: 8 avant vagotonine, il faut un écartement de bobine plus grand.

IV

Réflexe de Héring - Distension du sinus carotidien

L'excitant physiologique du nerf de Héring étant la distension du sinus carotidien par hypertension sanguine, D. SANTENOISE, C. FRANCK, L. MERKLEN et M. VIDACOVITCH (1) ont recherché qu'elle pouvait être l'action de la vagotonine sur ce mécanisme réflexe.

Ils ont constaté que son administration était suivie d'un abaissement notable du seuil de pression intrasinusale, nécessaire pour déclencher le réflexe ainsi que d'un accroissement des effets cardio-modérateurs à égalité d'hypertension intrasinusale.

Cette action de la vagotonine sur un réflexe indiscutablement physiologique souligne l'intérêt du choix de l'étude des effets réflexes vagues pour établir le caractère physiologique hormonal de cette substance.

La technique de la distension du sinus, inspirée de celles employées par E. MOISSEJEFF, E. KOCH, C. HEYMANS, etc., était la suivante :

La préparation de la région du sinus carotidien était effectuée comme pour la préparation du nerf de Héring. Une fois la région complètement dégagée, on liait toutes les branches artérielles de la division carotidienne, en respectant soigneusement l'innervation sinusale. Comme il est souvent difficile, sinon impos-

(1) SANTENOISE (D.), FRANCK (C.), MERKLEN (L.) et VIDACOVITCH (M.). — Influence de la vagotonine sur les effets des variations de pression au niveau du sinus carotidien. *C. R. Soc. Biol.*, 1933, t. CXIII, p. 1125.

sible, de lier absolument tous les vaisseaux émanant du sinus, il est avantageux de se servir du procédé indiqué par C. HEYMANS (1933) pour obturer complètement toutes les branches du sinus: on fait une suspension de poudre de lycopode dans du sérum de Ringer-Locke à 37-38° et on l'injecte dans le sinus à l'aide de la canule insérée dans le bout périphérique de la carotide primitive préalablement liée. Au bout de quelques minutes, les petits vaisseaux du sinus sont complètement embolisés et il suffit de laver le sinus avec le sérum de Ringer-Locke tiédi à la température du corps, en laissant sortir le liquide par une canule insérée dans le bout central de la carotide externe ou de la linguale.

PERFUSION ET DISTENSION DU SINUS

La distension du sinus était effectuée de la manière suivante: par la canule de FRANÇOIS-FRANCK insérée dans la carotide primitive, on faisait arriver le liquide de Ringer-Locke d'un réservoir constitué par une ampoule à brome de 200 cc. environ maintenue sur le plan du sinus. Le tube d'écoulement inférieur de cette ampoule était en connexion, à l'aide d'un tube de caoutchouc à vide, avec une autre ampoule à brome remplie de mercure, accrochée sur un pied universel de Boulitte et susceptible d'être déplacée dans le sens vertical suivant une échelle centimétrique. Chaque variation du niveau de cette ampoule à mercure était suivie d'une modification de pression dans tout le système et, par conséquent, de la pression à l'intérieur

du sinus. Ces variations de pression intrasinusale étaient inscrites au kymographe de Ludwig par l'intermédiaire d'une canule de FRANÇOIS-FRANCK insérée dans le bout central de la carotide externe.

Pour les expériences de longue durée, le système décrit avait reçu une adaptation spéciale permettant l'irrigation continue du sinus dans l'intervalle des excitations. Dans ce but, la tubulure latérale de la canule de FRANÇOIS-FRANCK insérée dans la carotide primitive servait à l'arrivée du liquide de Ringer-Locke provenant d'un réservoir de 2 litres dans lequel on faisait barboter lentement de l'oxygène. Le liquide de perfusion s'écoulait du sinus goutte à goutte par la tubulure latérale de la canule de la carotide externe. Un jeu de pinces de Mohr permettait d'établir ou de supprimer à volonté la circulation dans l'un ou l'autre système. Les deux systèmes, celui de distension ainsi que celui de perfusion, étaient maintenu rigoureusement à la température du corps de l'animal. A ce sujet, il paraît important de noter que la perfusion ou la distension du sinus par un liquide froid ou trop chaud abolit très rapidement la sensibilité du sinus.

*
* *

A l'aide de cette technique, il est aisé de démontrer l'effet de l'administration de la vagotonine.

Là encore, on constate, comme pour l'excitation faradique deux ordres de faits :

1° La même pression intrasinusale est régulièrement suivie, après vagotonine d'une augmentation

importante des effets cardio-modérateurs. Souvent, alors que la distension avant vagotonine ne provoquait presque aucun effet cardio-modérateur appréciable, après vagotonine, la même distension provoque un effet cardio-modérateur non seulement beaucoup plus net, mais aussi beaucoup plus durable.

2° Le seuil de cet effet apparaît, après vagotonine, pour une distension nettement inférieure à celle qui était nécessaire avant la vagotonine.

1^{er} juin 1933. — N° 1380.

Chien ♂ de 18,500 kg.

10 h. 30. Anesthésie au chloralose.

11 h. à 12 h. 30. Préparation et isolement du sinus carotidien droit en cul-de-sac.

Inscription de la pression fémorale gauche.

14 h. 30. Chloralose : 1 gr.

18 h. Distension du sinus (pression de 5 cm. 5 de Ringer-Locke).

Effet cardio-modérateur peu marqué.

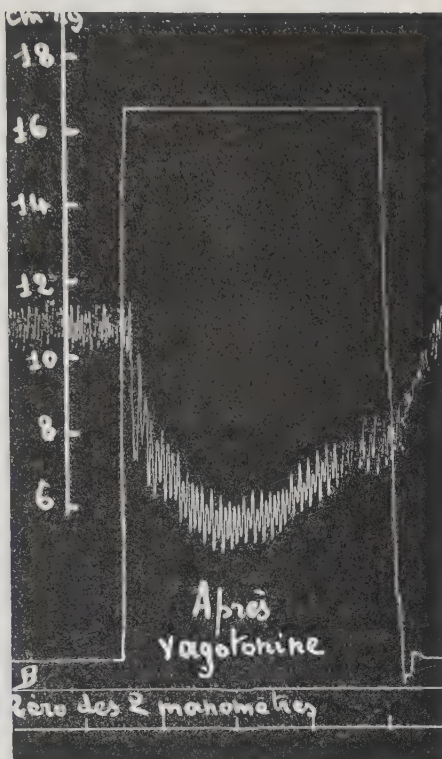
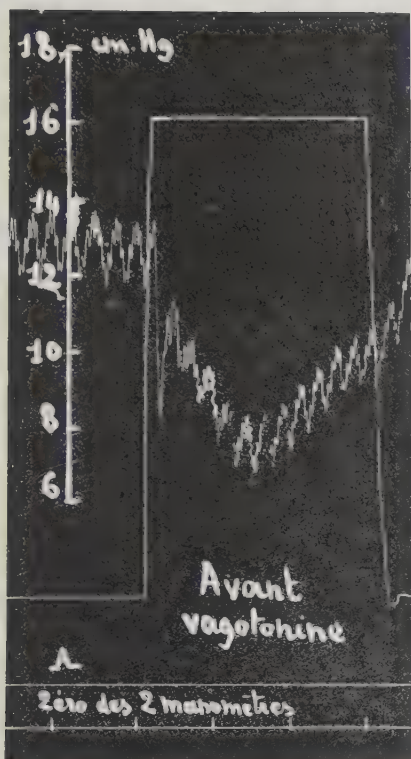
Distension du sinus (pression de 6 cm. 5 de Ringer-Locke).

Effet légèrement plus marqué.

Distension du sinus par paliers successifs.

18 h. 45. Injection intra-veineuse de 5 mgr./kg. de vagotonine V.S. 5782.

20 h. 10. Distension du sinus (Pression de 5 cm. 5 de Ringer-Locke. Pression de 6 cm. 5 de Ringer-Locke. Distension par paliers successifs). Effet nettement augmenté.



TRACÉ XV - A

TRACÉ XV - B

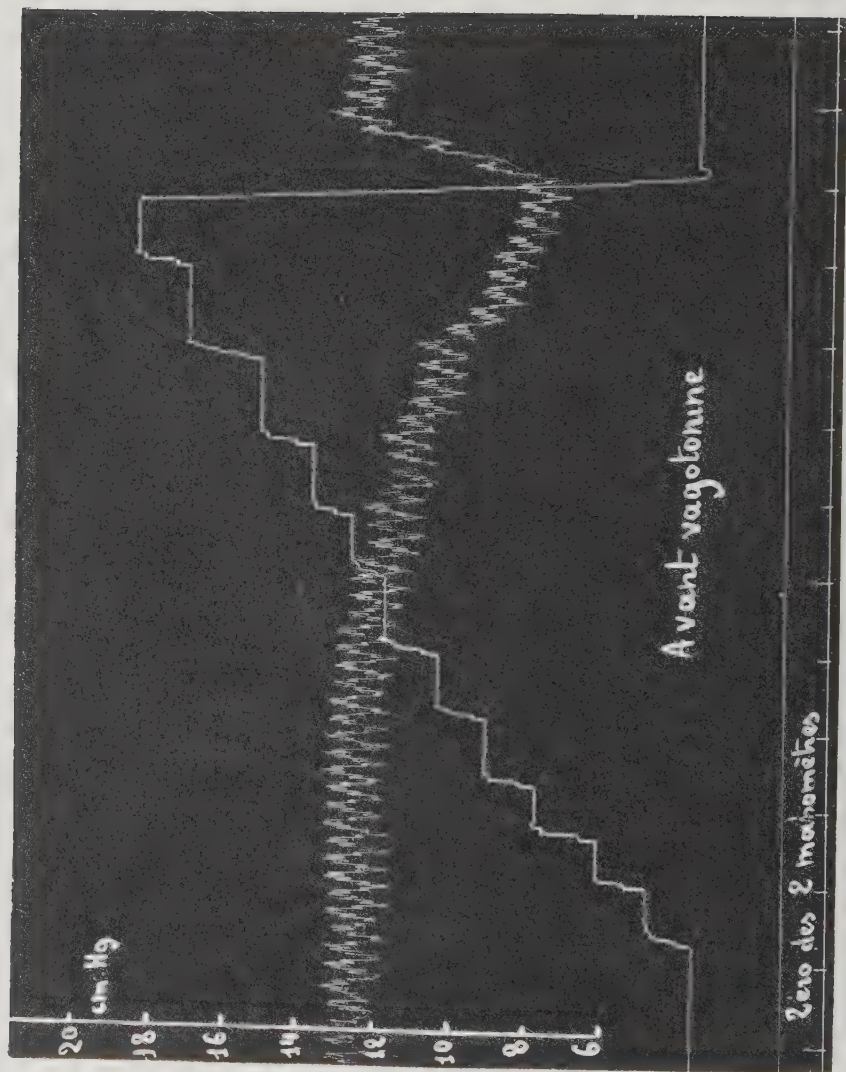
1^{er} juin 1933. — N° 1380

Chien ♂ de 18,500 kg.

Distension du sinus carotidien (6,5 cm. de Ringer-Locke)
avant vagotonine. Pas d'effet cardio-modérateur net

Même animal

Même distension du sinus carotidien après injection de vagotonine
Effet cardio-modérateur net

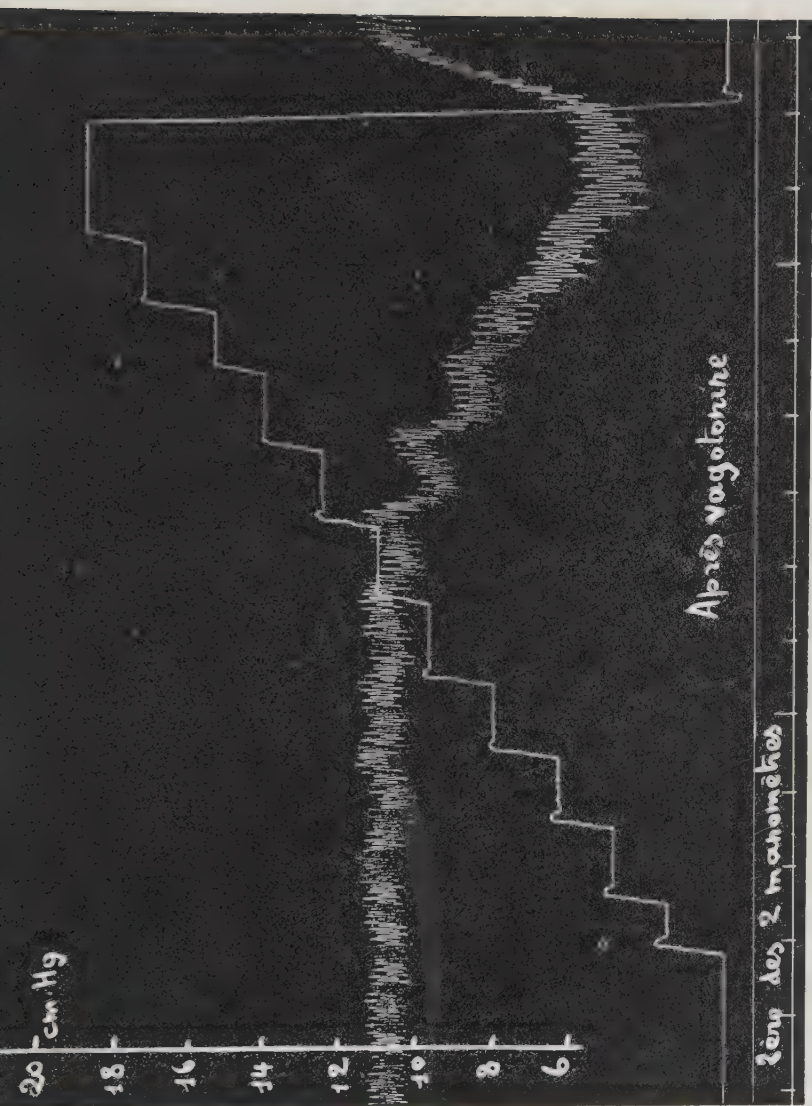


TRACÉ XVI

1^{er} juin 1933. — N° 1380

Chien ♂ de 18,500 kg.

Distension progressive, par paliers successifs du sinus carotidien,



TRACÉ XVII

Même animal

Même distension du sinus, deux heures après administration
de vagotonine. Effet cardio-modérateur très net

CHAPITRE V

ÉTUDE ÉLECTROPHYSIOLOGIQUE DE L'ACTION DE LA VAGOTONINE SUR L'EXCITABILITÉ RÉFLEXE VAGALE

Si l'on veut étudier avec précision l'excitabilité des nerfs et des centres végétatifs, la régulation de cette excitabilité ainsi que l'influence des divers facteurs capables de modifier cette excitabilité, on n'a plus le droit, à l'heure actuelle, de se passer des renseignements si précieux donnés par les méthodes électrophysiologiques de L. LAPICQUE.

L. et M. LAPICQUE ont, en effet, montré en 1912, « qu'on peut mesurer dans le réflexe l'excitabilité de la fibre sensitive par une chronaxie et l'excitabilité des centres par la sommation à des rythmes divers ».

Dans un système itératif, il faut connaître deux durées caractéristiques distinctes, la chronaxie et le temps de sommation. « La chronaxie se rapporte au nerf, le temps de sommation à l'appareil d'aboutissement », c'est-à-dire, dans le cas d'un réflexe, au centre réflexe.

Nous ne saurions entrer ici dans le rappel des définitions devenues classiques de nerfs ou de systèmes itératifs, de chronaxie ou de temps de sommation.

Rappelons seulement que c'est à H. BOUMAN et à A. et B. CHAUCHARD que revient le mérite d'avoir, pour la première fois, appliqué à l'étude d'un réflexe végétatif les techniques et les méthodes de LAPICQUE concernant la mesure de l'excitabilité d'un système itératif.

Depuis cette époque, E. BACHRACH, V. BONNET et A. RICHARD, pour le réflexe de Goltz, E. ABUREL et A. et B. CHAUCHARD, pour le réflexe hypogastrique, H. BÉNARD, F.-P. MERKLEN et L. DERMER, ainsi que D. SANTENOISE, V. BONNET et A. RICHARD et Y. PORC'HER et M. VIDACOVITCH, puis L. MATTON, pour le réflexe de Héring, ont montré que d'une part, on était en droit d'appliquer à ces réflexes les méthodes de LAPICQUE et que d'autre part, cette étude des lois de sommation conduisait à des résultats particulièrement intéressants.

C'est pourquoi D. SANTENOISE, V. BONNET, A. RICHARD, Y. PORC'HER et M. VIDACOVITCH ont estimé indispensable d'étudier les effets de la vagotonine sur l'excitabilité réflexe vagale par l'emploi des méthodes électrophysiologiques de L. LAPICQUE.

L'excitation d'un système itératif est une fonction assez complexe, l'intensité liminaire dépendant à la fois de la durée de chaque stimulus isolé, du nombre de ces stimuli et de l'intervalle de temps qui les sépare.

L'excitabilité d'un système itératif peut être caractérisée avec précision, en cherchant comment varie l'intensité liminaire, successivement avec chacune des trois conditions précédentes, les deux autres restant fixes.

L'expérimentation est assez facile au moyen du cylindre à cames de L. LAPICQUE permettant de faire passer dans la préparation un nombre réglable de décharges de condensateur séparées l'une de l'autre par un intervalle réglable.

La capacité du condensateur permet, d'autre part, de faire varier la durée du stimulus électrique.

La fréquence et le nombre des décharges étant maintenus invariables, il a été vérifié, pour le nerf de Héring, que le voltage liminaire varie avec la capacité suivant la même loi exactement que pour les muscles ordinaires et leurs nerfs, d'où possibilité de mesurer une chronaxie de la même manière.

En fixant la capacité et en cherchant le voltage liminaire dans le cas d'un grand nombre de stimuli se succédant à bref intervalle, on constate que si l'on change le nombre ou la fréquence des stimuli et que l'on fasse décroître l'un ou l'autre au-dessous d'une certaine limite, la réponse cardio-modératrice du réflexe de Héring disparaît et que pour la provoquer de nouveau, il faut augmenter le voltage.

Cette limite, dépend à la fois de la fréquence et du nombre.

En faisant varier uniquement la fréquence, et en déterminant pour chaque modification le voltage liminaire, on peut construire une courbe qui exprime la loi des intervalles.

Si l'on maintient fixe la fréquence, le seuil se relève à mesure que le nombre de stimuli diminue au-dessous du temps de sommation.

En déterminant la valeur des voltages liminaires, en fonction du nombre des excitations, on peut construire une courbe qui représente la loi des nombres.

Ces lois sont caractéristiques de l'appareil itératif étudié.

Dans une première série de recherches, D. SANTE-NOISE, V. BONNET, A. RICHARD et M. VIDACOVITCH (1) ont montré que l'administration de vagotonine aplatissait les lois de sommation (lois des intervalles et loi des nombres) des réflexes de Héring et de Cyon cardio-modérateurs.

L'absence de modifications notables des lois de sommation de l'appareil pneumogastrique-cœur, au moins pendant la première phase d'action de la vagotonine, permet de penser que la modification des effets réflexes vagues est liée, dans cette première phase tout au moins, à une augmentation de l'excitabilité réflexe des centres pneumogastriques et non à une facilitation portant sur le système périphérique pneumogastrique-cœur.

Cette notion n'est pas sans importance, car elle interdit toute identification de la vagotonine et des substances vagomimétiques dont le lieu d'action est la périphérie.

(1) SANTENOISE (D.), BONNET (V.), RICHARD (A.) et VIDACOVITCH (M.). — Etude électro-physiologique de l'action de la vagotonine sur l'excitabilité réflexe parasympathique. *C. R. Soc. Biol.*, 1932, t. CXI, p. 276.

4 octobre 1932. — N° 1220.

Chien ♀ de 14,800 kg.

10 h. Anesthésie au chloralose.

Inscription de la pression fémorale droite.

Préparation du nerf de Héring droit et du nerf pneumogastrique droit, que l'on charge chacun sur un fil d'argent (électrodes négatives); électrode positive dans les muscles du cou, entre les deux électrodes négatives.

13 h. Nerf de Héring:

Capacité chronaxique: 0,10 mf; chronaxie: 0σ37.

Loi des nombres: ϵ : 1/12; c.: 10 mf.

Nombres	36	24	12	5	2
---------------	----	----	----	---	---

Voltages	11	11	> 110	/	/
----------------	----	----	-------	---	---

13 h. 30. Nerf pneumogastrique:

Capacité chronaxique: 0,10 mf; chronaxie: 0σ37.

Loi des nombres: ϵ : 1/12; c.: 10 mf.

Nombres	48	36	24	12
---------------	----	----	----	----

Voltages	27,5	27,5	30,2	> 110
----------------	------	------	------	-------

14 h. 25. Injection intraveineuse de 1 mg./kg. de vagotonine V.S. 2682.

15 h. 5. Nerf de Héring:

Capacité chronaxique: 0,12 mf; chronaxie: 0σ37.

Loi des nombres: ϵ : 1/12; c.: 10 mf.

Nombres ...	36	24	12	12	5	2
-------------	----	----	----	----	---	---

Voltages	11	/	27,5	55	55	110
---------------	----	---	------	----	----	-----

15 h. 15. Nerf pneumogastrique:

Capacité chronaxique: 0,10 mf; chronaxie: 0σ37.

Loi des nombres: ϵ : 1/12; c.: 10 mf.

Nombres	48	36	24	12
---------------	----	----	----	----

Voltages	27,5	27,5	30,2	110
----------------	------	------	------	-----

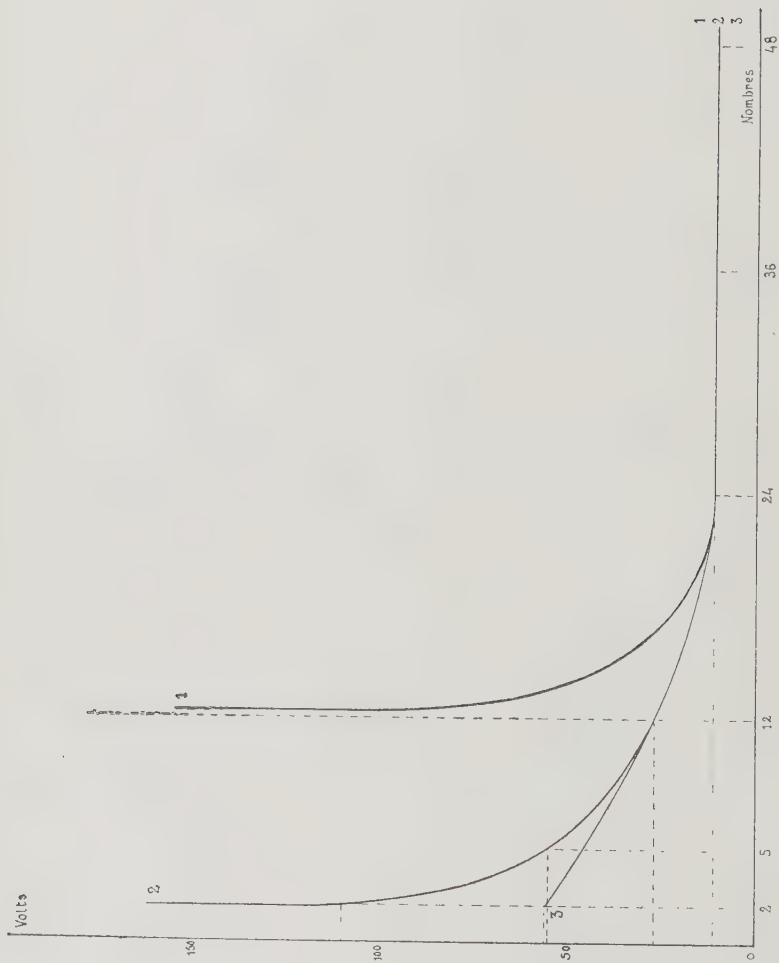
15 h. 25. Nerf de Héring:

Capacité chronaxique: 0,12 mf; chronaxie: 0σ37.

Loi des nombres: ϵ : 1/12; c.: 10 mf.

Nombres	26	24	12	5	2
---------------	----	----	----	---	---

Voltages	12	11	27,5	44	55
----------------	----	----	------	----	----



TRACÉ XVIII

4 octobre 1932. — N° 1220

Chien ♀ de 14,800 kg.

Nerf de Héring

Lois des nombres: 1, avant vagotonine; 2, 30' après vagotonine

3, 50' après vagotonine

30 octobre 1934. — N° 1661.

Chien ♂ de 13 kg.

14 h. 15. Inscription de la pression fémorale droite au moyen d'un kymographe de Ludwig.

Préparation du nerf de Héring droit que l'on charge sur un fil d'argent chloruré (électrode négative); l'électrode positive est une plaque d'argent insérée dans les muscles du cou.

15 h. 15. Nerf de Héring:

Capacité chronaxique: 0,3 mf; chronaxie: 1510.

Loi des intervalles: c.: 10 mf; temps de sommation: 3".

Intervalles ..	1/12	1/8	1/6	1/4	1/2	1
Voltages	20	22	30	40	70	150

Loi des nombres: c.: 10 mf; 1/12.

Nombres	60	36	24	12	6	3	2	1
Voltages	20	20	30	40	120	/	/	/

18 h. 15. Injection intraveineuse de 2 mg./kg. de vagotonine V.S. 9582.

19 h. Nerf de Héring:

Capacité chronaxique: 0,3 mf; chronaxie: 1510.

Loi des intervalles: c.: 10 mf.; temps de sommation: 2".

Intervalles ...	1/12	1/8	1/6	1/4	1/2	1
Voltages	6	6	7	10	18	25

Loi des nombres: c.: 10 mf; 1/12.

Nombres ..	60	36	24	12	6	3	2	1
Voltages ..	10	10	10	11	15	18	20	25



TRACÉ XIX

Chien δ de 13 kg. — N° 1661
Nerf de Héring

Loi des intervalles: 1, avant vagotonine; 2, 45' après vagotonine

TROISIÈME PARTIE

**Données expérimentales
faisant la preuve physiologique
du caractère hormonal de la vagotonine**

Nous avons groupé, dans les pages qui vont suivre, une série de faits expérimentaux établissant que *l'ablation du pancréas est suivie de modifications de l'activité réflexe vagale exactement inverses de celles qui sont provoquées par l'administration de vagotonine et que le pancréas déverse dans la circulation une substance qui exerce sur l'activité réflexe vagale des effets identiques à ceux de la vagotonine, effets qui ne peuvent être attribués à l'insuline.*

Nous verrons ainsi que l'ablation du pancréas est suivie d'une diminution des effets cardio-modérateurs de la compression des globes oculaires, de l'excitation faradique du bout central du nerf laryngé supérieur, du nerf de Héring ainsi que du redressement des lois de sommation du réflexe de Héring.

Inversement, la transfusion par diverses méthodes, est suivie, chez l'animal préalablement dépancréaté, d'un accroissement net des effets cardio-modérateurs de la compression des globes oculaires, de l'excitation faradique du nerf de Héring, ainsi que de l'aplatissement des lois de sommation du réflexe de Héring.

Il en va de même à la suite de la transfusion de sang carotidien provenant d'un animal vagotonique non dépancréaté.

Afin de ne pas nous écarter de l'enchaînement logique des faits expérimentaux, nous étudierons pour chacun des effets physiologiques envisagés ci-dessus,

les résultats des expériences d'ablation, de transfusion de sang ou d'administration de vagotonine.

L'existence et le caractère physiologique d'une sécrétion dans le torrent circulatoire d'une hormone régulatrice de l'activité fonctionnelle du système nerveux végétatif avaient été, d'ailleurs, bien établis dès 1925, par les expériences publiées par D. SANTENOISE avec L. GARRELON et A. LE GRAND. Toutefois, des objections concernant la valeur physiologique du réflexe oculo-cardiaque auraient pu être formulées et diminuer la valeur des démonstrations apportées.

C'est pourquoi le Professeur D. SANTENOISE a estimé indispensable de reprendre cette étude et cette démonstration à l'aide de réflexes couramment utilisés par tous les physiologistes et auxquels les objections que l'on peut formuler à l'égard du réflexe oculo-cardiaque, ne peuvent être opposées.

De plus, l'emploi des méthodes précises d'électrophysiologie et, en particulier, l'étude des lois de sommation avec les techniques de L. LAPIQUE permet de satisfaire les exigences les plus sévères.

CHAPITRE PREMIER

PREUVES BASÉES SUR L'ÉTUDE DU RÉFLEXE OCULO-CARDIAQUE

Avec GARRELON et LE GRAND (1), écrit SANTENOISE (2), nous avons réalisé chez 32 chiens la pancréatectomie en suivant régulièrement les variations du tonus et de l'excitabilité du vague.

Nous avons toujours opéré sur des animaux profondément endormis, anesthésiés au chloralose.

La pression carotidienne était inscrite au kymographe de Ludwig. Avant de procéder à l'ablation du pancréas, nous prenions, à quinze minutes d'intervalle au moins, deux tracés de pression artérielle et deux réflexes oculo-cardiaques, et nous nous assurons qu'en ce laps de temps, l'excitabilité et le tonus du vague n'avaient pas varié. Cette précaution prise, nous réalisons le plus rapidement possible l'ablation du pancréas.

(1) GARRELON (L.), LEGRAND (A.) et SANTENOISE (D.). — Action du pancréas sur le tonus et l'excitabilité du pneumogastrique. *C. R. Soc. Biol.*, 1925, t. XCIII, p. 1239.

(2) SANTENOISE (D.). — Pneumogastrique et glandes endocrines. A. Le Grand, éditeur, Paris, 1926.

Après laparotomie et mise à jour de l'anse duodénale, nous pratiquions un nombre de ligatures sur les vaisseaux afférents et efférents suffisant pour assurer une parfaite hémostase. Ceci fait, à l'aide de ciseaux, nous séparions le pancréas en ayant bien soin de ne laisser aucune partie d'organe. L'opération était toujours contrôlée par l'autopsie.

Sitôt la pancréatectomie terminée, nous inscrivions plusieurs centimètres de courbe de pression artérielle ainsi qu'un réflexe oculo-cardiaque. En suivant ainsi, tout d'abord à intervalles rapprochés, puis plus espacés, la courbe de pression et le réflexe oculo-cardiaque, nous avons pu observer d'une manière constante que l'ablation du pancréas est toujours suivie d'une diminution importante de l'excitabilité et du tonus pneumogastrique.

Signalons, dès maintenant, comme cause d'erreur importante les variations de température de l'animal. Ainsi, il nous est arrivé quatre fois d'enregistrer des résultats aberrants, et chaque fois l'animal s'était refroidi. Nous avons alors réalisé quelques expériences de contrôle. Elles ont été la vérification des relations, que nous avons déjà signalées dans une étude sur le réflexe laryngo-cardiaque, poursuivie sous la direction du Professeur Charles RICHET, entre les variations de la température centrale et l'excitabilité pneumogastrique.

Il est d'autre part nécessaire que l'animal soit profondément endormi pour que l'on puisse inscrire des réflexes oculo-cardiaques comparables.

Opérant dans ces conditions, on note, après la pancréatectomie, des variations fort importantes dans l'allure de la courbe de pression et dans la réflectivité pneumogastrique :

1° Le cœur s'accélère :

2° L'amplitude des contractions diminue ;

3° Le rythme respiratoire se ralentit.

On obtient même quelquefois des courbes rappelant celles obtenues après vagotomie double.

4° L'arythmie cardiaque respiratoire disparaît si elle existait avant pancréatectomie.

5° La compression des globes oculaires ne provoque pas de ralentissement cardiaque, ou ne provoque plus qu'un ralentissement tardif et peu marqué.

Ces diverses manifestations s'installent plus ou moins rapidement suivant le tonus et l'excitabilité vagale antérieure à la pancréatectomie.

Chez les chiens à rythme cardiaque assez rapide, à réflexe oculo-cardiaque marqué par des arrêts cardiaques ne dépassant pas une ou deux secondes, à arythmie cardiaque respiratoire peu nette, la diminution de l'excitabilité et du tonus du vague est immédiate ; aussitôt après la pancréatectomie, le rythme cardiaque est accéléré, le rythme respiratoire ralenti, l'amplitude des contractions très diminuée et le réflexe oculo-cardiaque nul.

Au contraire, chez les animaux à tonus pneumogastrique très marqué et à vague très excitable avant l'ablation du pancréas, la pancréatectomie n'est pas immédiatement suivie d'une intense diminution du tonus et de l'excitabilité du vague.

Nous avons même noté quelquefois une exagération passagère du réflexe oculo-cardiaque immédiatement après la pancréatectomie. Nous n'avons pu nous empêcher de comparer ce phénomène à ce qui se produit pour le sympathique, lors de la décharge d'adrénaline consécutive au massage des surrénales.

Nous nous sommes demandé si chez ces animaux très fortement vagotoniques (chez qui nous supposons une sécrétion interne pancréatique très active) le massage de la glande, lors de l'intervention opératoire, n'avait pas, avant la suppression fonctionnelle totale, provoqué une libération d'une quantité d'hormone vagotonisante supérieure à celle qui était normalement déversée dans le même temps.

Mais nous avons toujours observé, après pancréatectomie, au bout d'un temps plus ou moins long (une demi-heure à une heure trente) et proportionnel à la vagotonie antérieure de l'animal, la diminution progressive de l'excitabilité et du tonus du vague.

Il semble qu'il faille attendre que la substance vagotonisante ait disparu de la circulation: le temps de disparition paraît lié à la vagotonie antérieure du sujet, c'est-à-dire probablement à la quantité d'hormone en circulation.

Après avoir pratiqué un certain nombre de pancréatectomies, nous avons cru remarquer le fait suivant: les animaux fortement vagotoniques semblent être ceux qui, proportionnellement à leur taille, ont un pancréas volumineux et long. Inversement, chez les hypovagotoniques, nous avons été frappés de la petitesse relative de l'organe. Or, c'est précisément

chez les animaux à pancréas volumineux qu'il faut attendre assez longtemps après la pancréatectomie pour observer la diminution nette de l'excitabilité et du tonus du vague.

Voici quelques résumés d'expérience qui sont démonstratifs:

EXPÉRIENCE I

Chien de 11 kg., chloralosé.

Prise de la pression carotidienne au kymographe de Ludwig.

Pression moyenne = 16 Hg.

Rythme cardiaque = 138.

R.O.C. (10'') = 23-19.

16 h. à 16 h. 15. Pancréatectomie.

16 h. 16. La pression artérielle tombe à 13 Hg.

Le rythme cardiaque s'accélère = 156.

La compression des globes oculaires ne provoque plus que très tardivement un très faible ralentissement.

16 h. 20. Rythme cardiaque = 180.

R.O.C. = 30-25 (ralentissement tardif).

16 h. 40. Rythme = 198.

R.O.C. = 33-30.

On prend pendant une heure le rythme et le R.O.C.

Le cœur reste accéléré et le vague très peu excitable.

EXPÉRIENCE II

Chien de 9 kg., chloralosé.

Pression carotidienne inscrite au kymographe de Ludwig.

Pression moyenne = 12 Hg.

Rythme cardiaque = 120.

R.O.C. (10'') = 20-12.

17 h. à 17 h. 40. Pancréatectomie,

17 h. 41. Rythme cardiaque = 126.

R.O.C. = 21-17.

Pas d'abaissement appréciable de la pression moyenne.

Diminution nette de l'amplitude des contractions cardiaques.

Ralentissement du rythme respiratoire.

17 h. 55. Rythme cardiaque = 144.

R.O.C. = 24-22 (ralentissement très tardif).

EXPÉRIENCE III

Chien de 8 kg., chloralosé.

Prise de la pression carotidienne au kymographe de Ludwig.

Pression moyenne = 18 centimètres Hg.

Rythme cardiaque = 162.

R.O.C. (compression 10'') = 27-9.

16 h. 15 à 16 h. 40. Ablation totale du pancréas.

16 h. 41. Le R.O.C. paraît un peu plus marqué qu'avant l'ablation.

16 h. 55. La courbe de pression rappelle une courbe de pression chez le chien à vagotomie double.

L'amplitude des contractions est notablement diminuée.

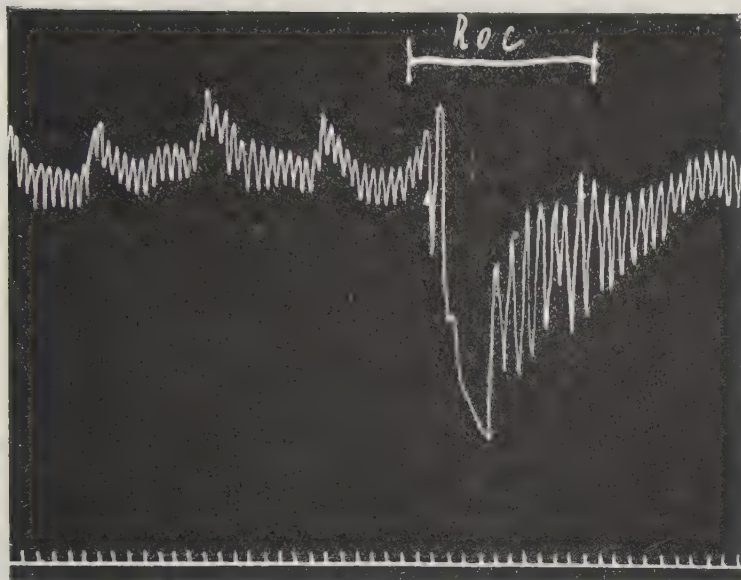
Le rythme cardiaque est nettement accéléré.

Le R.O.C. est nettement moins marqué qu'avant la pancréatectomie.

La pression artérielle, après avoir baissé à 15, remonte à 17.

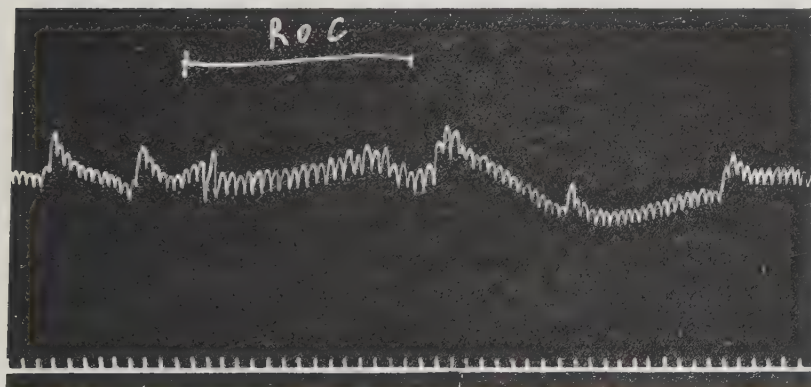
17 h. 15. Le rythme cardiaque reste fort accéléré.

La compression des globes oculaires ne provoque plus que tardivement, après un temps perdu de plus de 10'', un léger ralentissement du rythme cardiaque.



TRACÉ XX

In *Pneumogastrique et glandes endocrines.*
Chien de 8 kg.
R.O.C. avant pancréatectomie



TRACÉ XXI

In *Pneumogastrique et glandes endocrines.*
Même animal
R.O.C. 15 minutes après pancréatectomie: est devenu presque nul

EXPÉRIENCE IV

Chien de 12 kg., chloralosé.

Prise de la pression carotidienne au kymographe de Ludwig.

Pression moyenne = 14 centimètres Hg.

Rythme cardiaque = 78.

La compression des globes oculaires provoque un arrêt du cœur immédiat et durant 5 secondes.

Arythmie cardiaque respiratoire.

Amplitude très marquée des contractions cardiaques.

15 h. 30. Ablation d'un pancréas volumineux.

L'opération est terminée à 15 h. 35.

15 h. 36. Après pancréatectomie.

Diminution considérable de l'amplitude des contractions cardiaques.

Le rythme cardiaque s'accélère = 96.

Le R.O.C. est beaucoup moins intense avec des arrêts du cœur d'à peine 2 secondes.

15 h. 45. La pression moyenne = 14 centimètres Hg.

Rythme cardiaque = 96.

R.O.C. moins marqué que le précédent.

15 h. 55. Rythme cardiaque = 106.

R.O.C. très diminué.

Plus d'arythmie cardiaque respiratoire.

L'ablation totale de l'organe est nécessaire pour que l'on observe cette diminution du tonus et de l'excitabilité du vague.

Il semble en être pour le pancréas comme il en est pour les surrénales et l'ovaire.

D'ailleurs on sait qu'une greffe de pancréas suffit à empêcher les troubles du métabolisme des hydrates de carbone consécutifs à la pancréatectomie.

Aussi n'y a-t-il rien d'étonnant que l'on retrouve, pour l'action sur le tonus et l'excitabilité vagale,

qu'une parcelle d'organe puisse suffire à maintenir ce tonus et cette excitabilité.

L'expérience suivante illustre cette conclusion :

EXPÉRIENCE

Chien de 12 kg., chloralosé.

Prise de la pression carotidienne au kymographe de Ludwig.

Pression moyenne = 17 Hg.

Rythme cardiaque = 114.

R.O.C. très fortement positif, avec des arrêts de 5 secondes.

15 h. 30. Ablation du pancréas très volumineux et très profond.

15 h. 45. Diminution considérable de l'amplitude des contractions cardiaques.

Rythme cardiaque = 210.

La compression des globes oculaires donne encore un R.O.C. intense quoique moins marqué que tout à l'heure.

16 h. Mêmes caractères du rythme et du R.O.C.

16 h. 30. *Idem.*

17 h. *Idem.*

17 h. 30. R.O.C. très marqué avec des arrêts de 4 secondes.

On sacrifie l'animal et on constate que la pancréatectomie avait été incomplète. Il restait environ 3 centimètres de la queue du pancréas.

Ces modifications de la courbe de pression artérielle et du réflexe oculo-cardiaque ne sont pas dues au choc opératoire, mais bien à la suppression fonctionnelle du pancréas.

La première objection venant à l'esprit en suivant notre expérimentation était que cette opération si

traumatisante pouvait déclancher des modifications cardio-vasculaires et des modifications de l'activité du système nerveux de la vie végétative, suffisant à expliquer toutes les manifestations observées.

En effet, l'ouverture de l'abdomen, le tiraillement de l'intestin sont toujours suivis de modifications importantes des caractères de la courbe de pression artérielle. Nous avons, dans un autre travail, précisé que l'irritation du plexus solaire donnait lieu à des variations considérables de la pression différentielle et même secondairement du rythme cardiaque, par un mécanisme réflexe vaso-moteur dont nous avons déterminé expérimentalement l'origine; les voies centripètes et les voies centrifuges. Aussi avons-nous cherché immédiatement à savoir si les faits observés étaient dus au choc opératoire ou à la suppression fonctionnelle du pancréas.

Quatre objections principales se présentaient à l'esprit. On pouvait supposer en effet, que :

1° L'ouverture de l'abdomen, les ligatures, les tiraillements de l'intestin, provoquent une vaso-dilatation abdominale suffisante à expliquer, en particulier, l'accélération cardiaque et la diminution de l'amplitude des contractions;

2° L'irritation du plexus solaire, difficile à éviter, suffit à déclancher un « réflexe solaire prolongé »;

3° Par irritation des splanchniques ou par massage des surrénales, on libère de l'adrénaline;

4° Par suite du choc opératoire, il se produit une inhibition des centres pneumogastriques.

Aucune de ces objections ne résiste à l'examen ni à l'expérimentation instituée pour analyser et préciser les mécanismes du phénomène décrit.

Tout d'abord, la première objection tombe devant les résultats expérimentaux. Nous avons, en effet, pratiqué des résections de l'intestin, d'une partie du foie, de la rate, en plaçant des ligatures tiraillant le mésentère, et nous n'avons jamais observé de variation importante et durable du tonus et de l'excitabilité du pneumogastrique.

Voici le protocole d'une expérience où nous avons réalisé successivement l'ablation de la rate et du pancréas, et au cours de laquelle les variations du tonus et d'excitabilité ne se sont manifestées qu'après pancréatectomie.

EXPÉRIENCE

Chien de 8 kg., choralosé.

Inscription de la pression carotidienne au kymographe de Ludwig.

Pression moyenne = 14 Hg.

Rythme cardiaque = 126.

R.O.C. (10'') = 21-16.

15 h. 15. Ablation de la rate.

15 h. 20. Rythme cardiaque = 132.

R.O.C. = 22-16.

15 h. 30. Rythme cardiaque = 132.

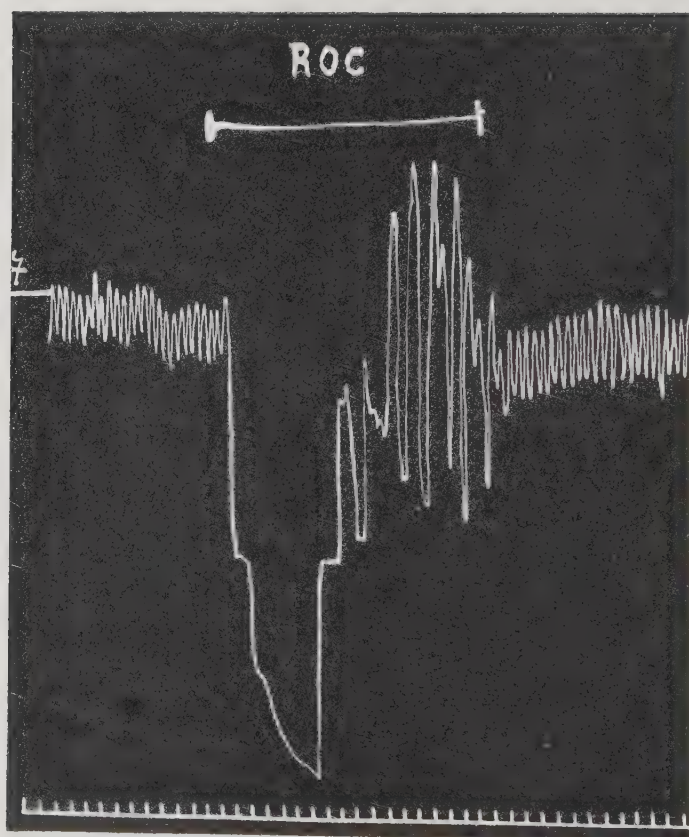
R.O.C. = 22-16.

15 h. 45. Rythme cardiaque = 126.

R.O.C. = 21-15.

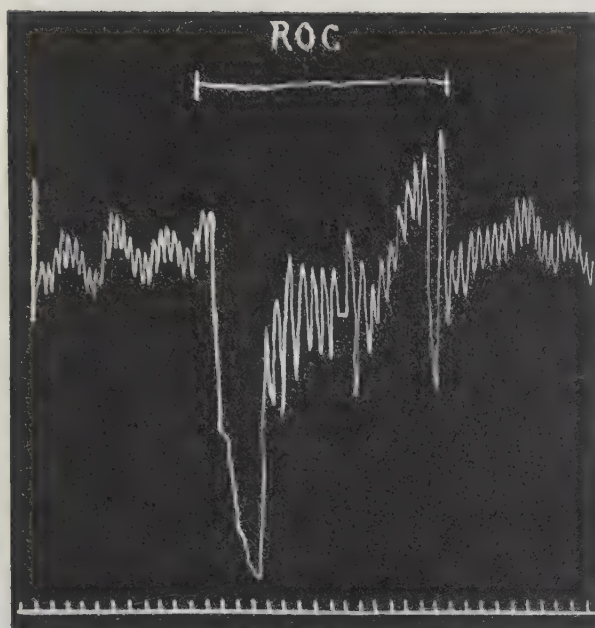
La pression s'est maintenue à 14 Hg.

Le rythme respiratoire n'a pas varié.

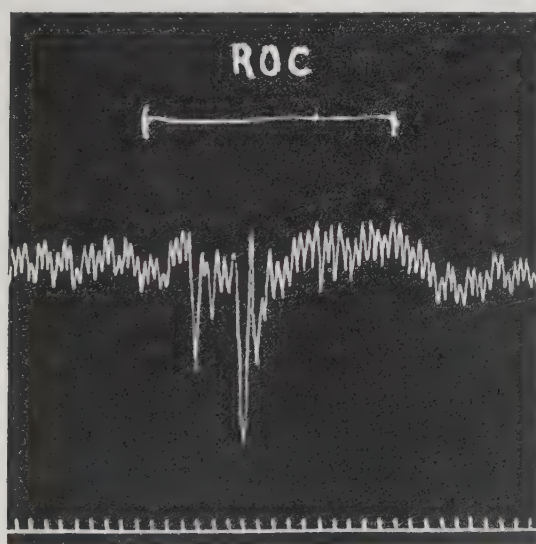


TRACÉ XXII

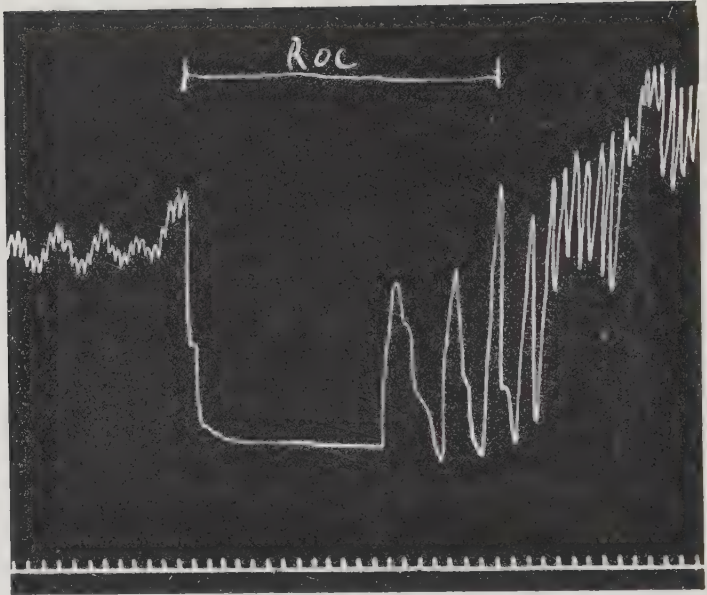
10 octobre 1925
Chien de 8 kg.
R.O.C. avant pancréatectomie



TRACÉ XXIII In *Pneumogastrique et glandes endocrines.*
 Môme animal
 R.O.C. 10 minutes après pancréatectomie



TRACÉ XXIV Môme animal
 60 minutes après pancréatectomie, R.O.C. très diminué



TRACÉ XXV

In *Pneumogastrique et glandes endocrines.*

Même animal

après éserine (1 mg. intraveineux), le R.O.C. réapparaît, intense

15 h. 50 à 16 h. Ablation du pancréas assez peu volumineux.

16 h. Rythme cardiaque = 144.

R.O.C. = 24-23.

16 h. 10. Rythme cardiaque = 168.

R.O.C. = 28-28.

L'amplitude des contractions cardiaques a diminué de moitié.

La pression est tombée à 12,5.

L'objection de la production d'un réflexe solaire prolongé ne résiste pas plus à l'examen.

La disparition du tonus et de l'excitabilité vagale est en effet progressive et s'accroît avec le temps, surtout chez les chiens fortement vagotoniques avant l'ablation du pancréas. Or, le réflexe solaire est un phénomène rapide et disparaissant dès que la cause d'irritation a cessé.

Quant à l'intervention d'une libération d'adrénaline, il suffit de jeter un simple coup d'œil sur les courbes de pression pour éliminer d'emblée cette hypothèse.

La dernière objection a retenu plus longuement notre attention. Mais elle n'est, en fin de compte, pas plus soutenable que les autres. En effet :

1° Si les variations de tonus et d'excitabilité du pneumogastrique étaient dues à une inhibition par le choc, on constaterait des variations du même ordre après ablation d'autres organes abdominaux. Or, nous avons vu qu'il n'en est rien ;

2° Une ablation incomplète du pancréas devrait produire la même inhibition. Or, nous avons rapporté une expérience où nous avons pratiqué, dans des conditions difficiles et extrêmement traumatisantes, une pancréatectomie ayant laissé 3 centimètres d'organe et à la suite de laquelle nous n'avons précisément pas observé de variations de tonus et d'excitabilité du vague :

3° Enfin, lorsqu'on injecte de l'insuline (1) après

(1) Notons qu'à cette époque, D. SANTENOISE citait des résultats obtenus avec un extrait pancréatique insulinaire contenant de grosses quantités de vagotonine, ainsi qu'il a pu l'établir par la suite, en isolant la vagotonine de l'insuline et en montrant que les effets vagotonisants

pancréatectomie et disparition du réflexe oculo-cardiaque, on voit très rapidement réapparaître le réflexe oculo-cardiaque, en même temps que le cœur se ralentit et que l'amplitude des contractions est plus marquée.

Puis ces manifestations disparaissent lorsque l'insuline semble avoir elle-même disparu de la circulation. Une nouvelle injection d'insuline augmente à nouveau le tonus et l'excitabilité du vague.

De plus, on peut, chez les chiens dépancréatés, obtenir le ralentissement du rythme cardiaque, l'augmentation d'amplitude des contractions du cœur, la réapparition du réflexe oculo-cardiaque, avec des agents pharmacodynamiques tels que l'ésérine, dont l'action sur le vague est bien connue.

Voici un exemple :

EXPÉRIENCE

Chien de 8 kg., chloralosé. (Tracés de XXII à XXV).

Prise de la pression carotidienne au kymographe de Ludwig.

Avant pancréatectomie :

Pression moyenne = 17.

R.O.C. très fortement marqué avec arrêt cardiaque immédiat de 7 secondes.

16 h. à 16 h. 20. Ablation du pancréas volumineux.

16 h. 40. Rythme cardiaque = 144.

R.O.C. fortement diminué avec cependant arrêt cardiaque de 3 secondes.

Diminution de l'amplitude cardiaque.

des extraits pancréatiques, utilisés par lui avec L. GARRELON et J. TINEL, au début de ses recherches, n'étaient pas dus à l'insuline, mais à la vagotonine qu'elle contenait.

- 17 h. 25. Rythme cardiaque = 156.
R.O.C. très diminué = 26-20.
Ralentissement tardif avec des arrêts ne dépassant pas une seconde.
- 18 h. Injection intraveineuse de un milligramme de salicylate d'ésérine.
- 18 h. 10. Rythme = 144.
R.O.C. extrêmement intense avec arrêt cardiaque immédiat de 11 secondes.

Aussi, devant toutes ces raisons devons-nous conclure que la variation du tonus et de l'excitabilité parasympathique, après pancréatectomie, est bien due à la suppression fonctionnelle de l'organe.

*
**

La diminution de tonus et d'excitabilité du pneumogastrique, après pancréatectomie, n'est pas la conséquence indirecte de la perturbation apportée dans le jeu des corrélations glandulaires.

On pouvait dès lors se demander si la suppression du pancréas n'amène pas une profonde perturbation dans les corrélations fonctionnelles humorales des glandes endocrines. En particulier, par suite de la disparition de « son antagoniste », l'adrénaline n'exerce-t-elle pas une action plus efficace sur le système vago-sympathique, excitant plus particulièrement le sympathique et inhibant le vague, suivant les théories de FALTA, EPPINGER et HESS?

Ce problème ne pouvait être indiscutablement résolu que par l'expérimentation. Nous avons donc,

chez trois chiens, pratiqué l'ablation des surrénales, puis, un moment après, l'ablation du pancréas. Nous avons ainsi observé des résultats semblables à ceux que donne la seule pancréatectomie. toutes choses égales d'ailleurs, quant à la pression artérielle.

Nous avons réalisé le type d'expérience inverse, et après avoir pratiqué la pancréatectomie et obtenu la diminution du tonus et de l'excitabilité vagale, nous avons procédé à l'ablation des surrénales. Fait intéressant et à rapprocher : bien qu'à première vue nos résultats soient différents de ceux des expériences de H. ROGER et de GAUTRELET sur l'excitabilité du vague après surrénalectomie, nous n'avons pas vu varier l'excitabilité vagale après l'ablation des surrénales précédée de la pancréatectomie. C'est que probablement l'augmentation d'intensité des effets cardio-modérateurs du pneumogastrique après surrénalectomie tient à la diminution du tonus du système antagoniste accélérateur. Mais il faut pour cela que le tonus du vague ou son excitabilité propre soient maintenus à un degré suffisant. Or, précisément, après pancréatectomie, si l'hormone qui assure le maintien de ce tonus et de cette excitabilité n'est plus déversée dans le sang, l'excitation du vague ne doit plus, même après surrénalectomie, produire que des effets insignifiants. C'est justement ce que nous a montré l'expérimentation et c'est un argument de plus en faveur de l'hypothèse de la production d'une hormone vagotonisante par le pancréas.

Voici deux types d'expérience :

EXPÉRIENCE I

- Chien de 10 kg., chloralosé.
Prise de la pression carotidienne au kymographe de Ludwig.
Pression moyenne = 18 centimètres.
Rythme cardiaque = 120.
R.O.C. (10'') = 20-17.
- 16 h. 15. Ablation des surrénales.
Chute de la pression artérielle à 7 cm. 5.
- 17 h. Rythme cardiaque accéléré, difficile à compter.
R.O.C. très faible.
- 17 h. 15. Pancréatectomie.
Rythme cardiaque très rapide.
R.O.C. nul.

EXPÉRIENCE II

- Chien de 12 kg., chloralosé.
- Inscription de la pression carotidienne au kymographe de Ludwig.
Pression moyenne = 14 cm. 5.
Rythme cardiaque = 144.
R.O.C. = 24-20.
- 16 h. 45. Pancréatectomie.
- 16 h. 55. Rythme cardiaque = 168.
R.O.C. = 28-27.
Diminution de l'amplitude cardiaque.
Ralentissement du rythme respiratoire.
Chute de la pression à 12 centimètres Hg.
- 17 h. à 17 15. Surrénalectomie double.
Chute de la pression à 4 cm. 5.
Rythme cardiaque = 126.
R.O.C. = 21-20.
- 17 h. 35. Injection de 5 unités physiologiques d'insuline Byla.
Le R.O.C. redevient positif.

Une question du même ordre pouvait se poser au sujet des corrélations humorales entre le pancréas et l'appareil thyroïdien. L'expérimentation nous a montré qu'il faut aussi éliminer cette objection.

De plus, elle nous a permis de constater que, contrairement à l'opinion de certains auteurs, la glande thyroïde n'exerce qu'une action infime sur le maintien du tonus et de l'excitabilité du vague, surtout si on la compare à celle exercée par le pancréas.

Au cours de nos expériences, nous avons obtenu des résultats du type suivant :

EXPÉRIENCE

Chien de 11 kg. 5, chloralosé.

Inscription de la pression carotidienne au kymographe de Ludwig.

Pression moyenne = 17 Hg.

Rythme cardiaque = 108.

R.O.C. (10'') = 18-12.

16 h. Ablation des deux lobes thyroïdiens.

16 h. 15. Rythme = 108.

R.O.C. = 18-12.

16h. 30. Rythme = 156.

R.O.C. = 26-23.

Mise en évidence dans le sang circulant d'une substance vagotonisante d'origine pancréatique

Si le pancréas, écrit D. SANTENOISE, déverse dans la circulation une substance qui maintient le tonus du vague, des expériences de circulation croisée ou même de simples réinjections de sang ou de sérum

devaient permettre de mettre en évidence la présence de cette substance vagotonisante dans le torrent circulatoire. C'est ce que nous montre la série de recherches suivante.

Nous avons tout d'abord prélevé chez des chiens fortement vagotoniques des quantités de sang assez considérables, s'élevant à 150 centimètres cubes. Ce sang, prélevé soit dans le cœur, soit dans la carotide, était réinjecté très rapidement dans la veine saphène d'un animal à tonus et à excitabilité parasymphatique peu marqués.

Après l'injection nous avons vu très rapidement le tonus et l'excitabilité du chien récepteur s'accroître dans des proportions variables, suivant la quantité de sang injecté, le poids du donneur, ainsi que suivant le tonus et l'excitabilité de son vague.

Nous avons réalisé comme expérience de contrôle des injections de sang prélevé chez les hypovagotoniques. Dans ces conditions, on ne voit pas varier le tonus et l'excitabilité pneumogastrique chez le chien récepteur.

Signalons deux causes d'erreurs possibles. Du fait de troubles dans l'activité des centres parasymphatiques, certains animaux hypovagotoniques sont complètement réfractaires aux agents pharmacodynamiques excitants du vague, comme l'ésérine. Et dans ces conditions :

a) Des chiens possédant dans leur sang une hormone vagotonisante peuvent présenter cependant de l'hypotonie et une faible excitabilité de leur vague. Dans ces cas, ainsi que nous l'avons vu pour deux

chiens, l'injection de sang peut d'ailleurs provoquer chez un autre animal une hypertonie et une hyperexcitabilité du vague.

b) L'injection de sang prélevé chez un donneur vagotonique nous a une fois donné des résultats négatifs chez un chien à centres pneumogastriques complètement inexcitables. D'ailleurs, nous avons vérifié que l'injection de 2 milligrammes de salicylate d'ésérine n'a été suivie chez cet animal d'aucun effet sur les centres parasympathiques.

Mais ces cas sont exceptionnels.

Ces faits nous montrent qu'il existe dans le sang circulant une substance qui agit sur le tonus et l'excitabilité du vague. L'intensité de ce tonus et de cette excitabilité paraissent en rapport étroit avec la quantité de substance en circulation. L'intensité des variations de tonus et d'excitabilité parasympathique chez le chien récepteur semblent bien dépendre de la quantité de sang injectée et de la vagotonie du donneur, c'est-à-dire de la quantité de substance vagotrope contenue dans le sang du donneur.

Afin d'obtenir des résultats encore plus nets et plus démonstratifs, nous avons réalisé les injections chez des chiens dépancrétés. Dans ces conditions l'injection de sang d'un donneur vagotonique fait apparaître ou croître passagèrement le tonus et l'excitabilité du vague chez le récepteur dépancrété. Inversement, l'injection de sang d'un donneur hypovagotonique ne modifie pas le tonus, ni l'excitabilité vagale du récepteur dépancrété.

C'est ce que montrent les exemples suivants :

EXPÉRIENCE I

Chien de 8 kg., chloralósé.

Prise de la pression carotidienne au kymographe de Ludwig.
Avant ablation du pancréas.

Rythme cardiaque = 144.

R.O.C. très marqué avec arrêts de 3 secondes.

Aussitôt après ablation du pancréas.

Exagération passagère de l'excitabilité et du tonus pneumo-gastrique.

Rythme cardiaque = 126.

R.O.C. plus intense que le précédent avec un arrêt de 6 secondes.

10 minutes après. — Rythme cardiaque = 132.

R.O.C. diminue (arrêts de 2 secondes).

30 minutes après. — Diminution très considérable de l'excitabilité et du tonus du vague.

Rythme cardiaque = 138.

R.O.C. = ralentissement tardif et faible.

On injecte alors dans la saphène 30 centimètres cubes de sang cardiaque d'un chien fortement vagotonique.

La compression des globes oculaires, pratiquée une minute après, déclanche un R.O.C. extrêmement intense avec arrêt cardiaque de 10 secondes.

EXPÉRIENCE II

Chien de 8 kg., chloralósé.

Prise de la pression carotidienne au kymographe de Ludwig.

Pression moyenne = 13,5.

Avant ablation du pancréas.

Rythme cardiaque = 132.

R.O.C. (10'') = 22-17.

On pratique alors rapidement l'ablation du pancréas.

15 minutes après pancréatectomie :

Rythme cardiaque = 172.

R.O.C. = 27-26.

Amplitude des contractions très diminuée.

On injecte alors 100 centimètres cubes de sang cardiaque d'un chien normal. L'injection est pratiquée en une minute. Pas de chute de pression consécutive. En 30 secondes se produit une modification du rythme cardiaque qui se ralentit, du R.O.C. du réapparaît et de l'amplitude des contractions cardiaques qui augmente légèrement.

Une minute après. — Rythme = 150.

R.O.C. = 25-19.

3 minutes après. — L'effet est encore plus net.

Rythme = 132.

R.O.C. = 22-16 avec ralentissement immédiat et des arrêts de 1 à 2 minutes.

10 minutes après. — L'action excitante sur le vague tend à disparaître.

Rythme = 172.

R.O.C. = 27-25.

|*
|**

Cette substance vagotonisante provient du pancréas.

En effet, nous avons une autre fois réalisé l'expérience suivante: nous pratiquions, chez un chien dépancraté, l'injection de 100 à 150 centimètres cubes de sang cardiaque provenant d'un donneur très fortement vagotonique. Nous observions que cette injection était suivie d'une augmentation passagère du tonus et de l'excitabilité du vague chez le récepteur. Lorsque l'action de la substance avait complètement disparu, nous injectons de 100 à 150 centimètres cubes de sang cardiaque prélevé une heure après pancréatectomie du même donneur.

Dans ces conditions, l'injection n'était plus suivie de modification du vague.

Cette série d'expériences montre qu'il existe une profonde différence entre le sang prélevé avant pancréatectomie et après ablation du pancréas: l'un est capable d'augmenter passagèrement le tonus et l'excitabilité du vague alors que le second est inactif. L'un contient une substance vagotonisante qui n'existe plus une heure à une heure trente après pancréatectomie.

Voici une de ces expériences:

EXPÉRIENCE

Chien de 9 kg., chloralosé.

Inscription de la pression carotidienne au kymographe de Ludwig.

Avant pancréatectomie.

Pression moyenne = 12 Hg.

Rythme cardiaque = 120.

R.O.C. (10'') = 20-11.

17 h. 10 à 17 h. 40. Ablation du pancréas.

17 h. 41. Rythme cardiaque = 132.

R.O.C. = 22-18.

Diminution de l'amplitude des contractions cardiaques.

17 h. 55. Rythme = 150.

R.O.C. = 25-20.

18 h. à 18 h. 1. Injection dans la saphène de 150 centimètres cubes de sang cardiaque prélevé très rapidement chez un chien de 12 kg. fortement vagotonique.

18 h. 2. Rythme cardiaque = 72.

R.O.C. = 17-8.

L'amplitude des contractions cardiaques est considérablement augmentée.

18 h. 30. Le tonus et l'excitabilité du vague ont de nouveau fortement diminué.
Rythme cardiaque = 150.
R.O.C. = 25-19.
L'amplitude des contractions a diminué.

19 h. Plus de modifications.

19 h. 5. Injection de 150 centimètres cubes de sang cardiaque prélevé une heure après ablation du pancréas et disparition du R.O.C. chez le donneur.
Cette injection n'est suivie d'aucune augmentation de tonus ou d'excitabilité du vague.

19 h. 10. Le rythme = 156.
R.O.C. = 26-21.

19 h. 20. Pas de modifications.

On injecte alors 150 centimètres cubes de sang cardiaque d'un chien (non dépancraté) à R.O.C. nul.

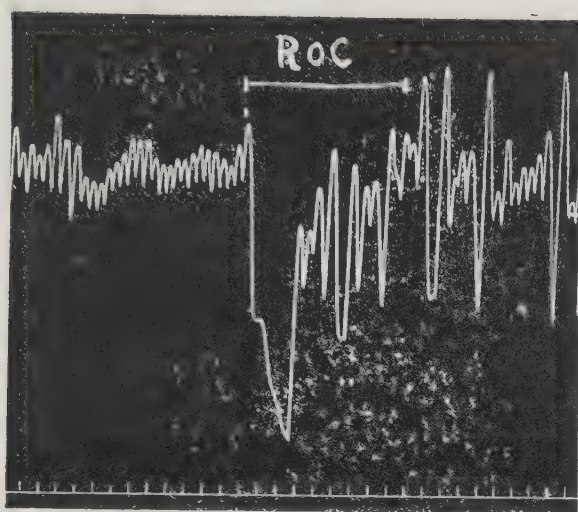
Cette injection n'est suivie d'aucune augmentation du tonus ou d'excitabilité du vague.

*
* *

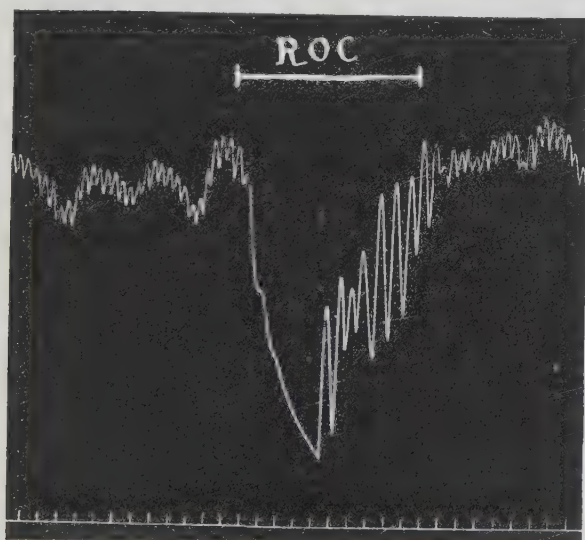
Cette substance n'est pas détruite très rapidement dans le sang circulant, on la retrouve dans le sérum.

Nous avons poursuivi nos expériences en remplaçant l'injection du sang total par l'injection de la quantité de sérum correspondante, obtenue après défibrination et centrifugation.

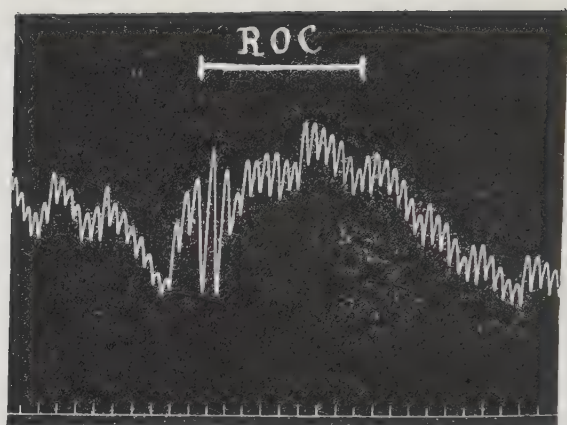
Les résultats ont été exactement du même ordre. Nous avons ainsi pu constater que l'injection d'une quantité assez faible de sérum (20 à 30 centimètres cubes) était capable de faire apparaître une hypertonie et une hyperexcitabilité marquées du vague si le



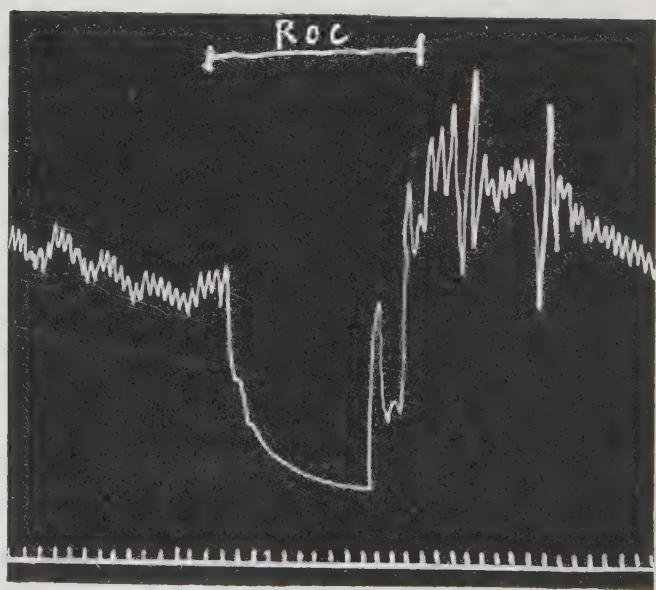
TRACÉ XXVI Septembre 1925
 Chien de 10 kg., vagotonique
 R.O.C. avant pancréatectomie



TRACÉ XXVII In *Pneumogastrique et glandes endocrines.*
 Même animal
 R.O.C. 4 minutes après pancréatectomie



TRACÉ XXVIII Mêmes animal
R.O.C. 45 minutes après pancréatectomie



TRACÉ XXIX In *Pneumogastrique et glandes endocrines.*
Mêmes animal
R.O.C. après injection de 30 cc. de sang d'un donneur vagotonique

sang provenait d'un donneur très vagotonique à pancréas volumineux.

Par contre, le sérum provenant du sang d'animaux hypovagotoniques ou dépancréatés depuis assez longtemps est nettement inactif.

Nous avons même pu localiser la présence de la substance vagotonisante uniquement dans le sérum. Nous avons, en effet, injecté des globules lavés provenant d'un sang riche en substance vagotonisante: cette injection n'a été suivie d'aucune modification appréciable du tonus et de l'excitabilité du vague.

Voici deux expériences démonstratives:

EXPÉRIENCE I

Chien de 11 kg., chloralosé.

Inscription de la pression carotidienne au kymographe de Ludwig.

Pression moyenne = 12 Hg.

Avant ablation du pancréas.

Rythme cardiaque = 180.

R.O.C. (10'') = 30-21.

On prélève 100 centimètres cubes de sang carotidien.

On défibrine, on centrifuge et on recueille le sérum d'une part, et d'autre part les globules qui sont lavés.

Ablation du pancréas.

10 minutes après. — Le rythme passe à 186.

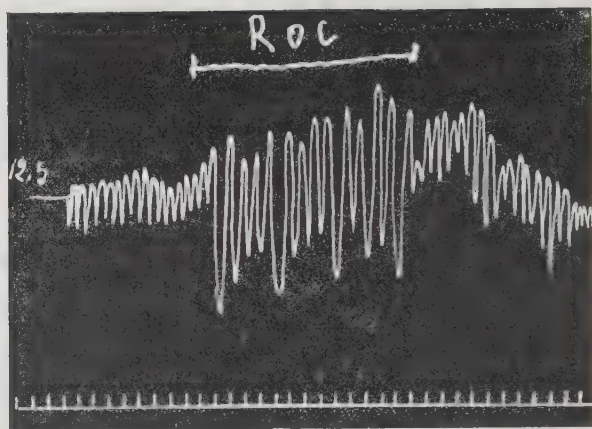
Le R.O.C. est nul.

L'amplitude des contractions cardiaques a diminué.

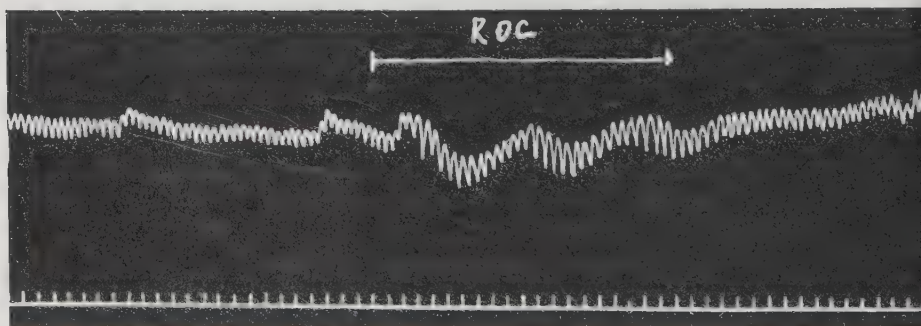
Le rythme respiratoire s'est ralenti (8 par minute au lieu de 20 par minute).

La pression moyenne est tombée à 10 Hg.

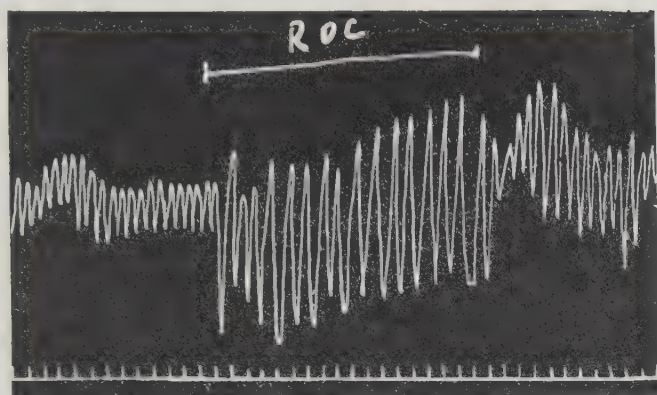
10 minutes après. — On injecte 35 centimètres cubes de sérum obtenu précédemment.



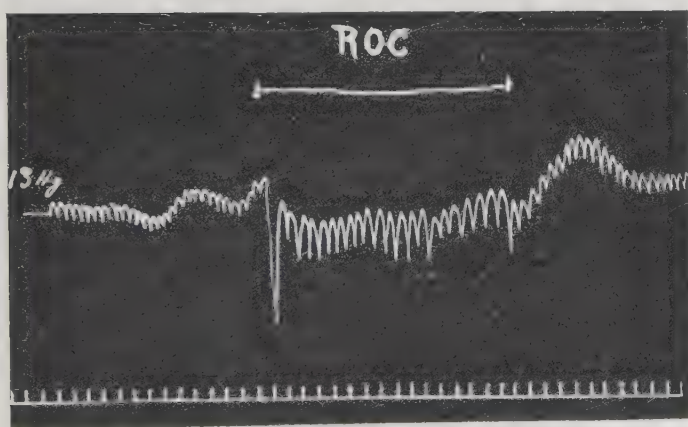
TRACÉ XXX 30 septembre 1925
Chien de 9 kg.
R.O.C. avant pancréatectomie



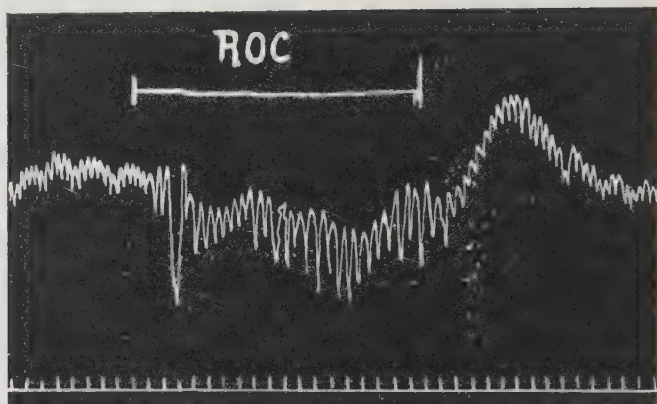
TRACÉ XXXI Mêmes animal
15 minutes après pancréatectomie, le R.O.C. disparaît



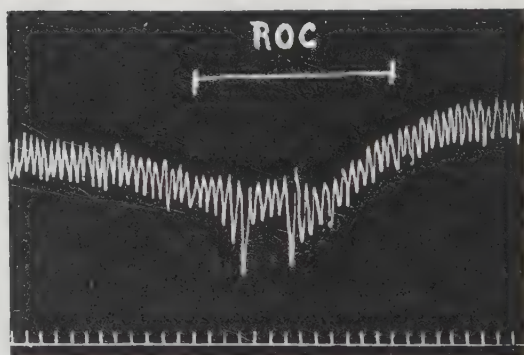
TRACÉ XXXII In *Pneumogastrique et glandes endocrines.*
Même animal
Le R.O.C. est réapparu après injection de sang cardiaque
d'un donneur normal



TRACÉ XXXIII Même animal
Le R.O.C. diminue à nouveau 40 minutes après
l'injection de sang carotidien



TRACÉ XXXIV Même animal
Le R.O.C. n'est pas modifié par l'injection de sang cardiaque
du même donneur dépancréaté



TRACÉ XXXV In *Pneumogastrique et glandes endocrines.*
Même animal
Après injection de sang de chien normal hypovagotonique
pas de modification notable du R.O.C.

5 minutes après. — Rythme = 174.

R.O.C. = 20-16.

3 minutes après. — L'excitation du vague s'accroît.

Rythme cardiaque = 168.

R.O.C. = 28-13.

Rythme respiratoire = 11.

Arrêt 10 minutes. — Rythme cardiaque = 210.

R.O.C. redevenu tardif et très faible.

On injecte les globules avec du sérum physiologique. Le rythme cardiaque et le R.O.C. restent du même ordre.

EXPÉRIENCE II

Chien de 22 kg., chloralosé.

Inscription de la pression carotidienne au kymographe de Ludwig.

Pression moyenne = 14 Hg.

Rythme cardiaque = 120.

R.O.C. (10'') = 20-7, avec des arrêts de 2 à 3 minutes.

Avant pancréatectomie.

Prise de 250 centimètres cubes de sang suivie de l'injection de 250 centimètres cubes de sérum physiologique.

16 h. 15 à 16 h. 30. Ablation du pancréas.

16 h. 32. Rythme = 132.

R.O.C. = 22-12.

16 h. 40. Rythme = 150.

R.O.C. = 25-19.

Diminution marquée de l'amplitude des contractions cardiaques.

17 h. Rythme = 150.

R.O.C. = 25-20 (arrêt ne dépassant pas une seconde).

17 h. 20. Rythme = 156.

R.O.C. = 26-20.

17 h. 30. Rythme = 162.

R.O.C. = 27-24.

- 17 h. 40. Prise de 200 centimètres cubes de sang.
17 h. 50. Injection intraveineuse de 100 centimètres cubes
de sérum du sang prélevé avant pancréatectomie.
17 h. 53. Rythme cardiaque = 138.
R.O.C. = 25-12.
17 h. 58. Rythme cardiaque = 138.
R.O.C. = 23-8.
L'amplitude des contractions est nettement aug-
mentée.
18 h. Rythme = 144.
— R.O.C. = 24-13.
18 h. 5. Rythme = 150.
R.O.C. = 25-16.
18 h. 20. Rythme = 156.
R.O.C. = 27-20.
18 h. Plus de variations.
19 h. On injecte 60 centimètres cubes de sérum du sang
prélevé une heure après ablation du pancréas.

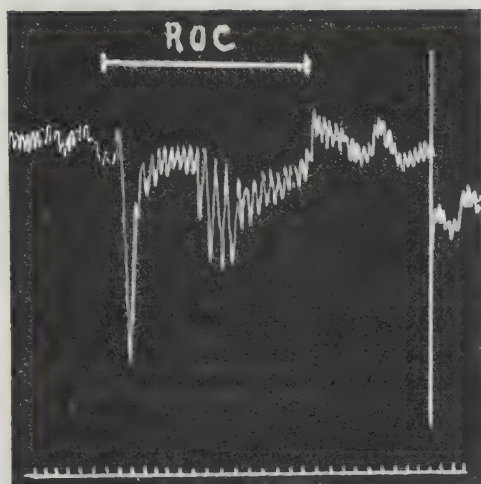
On ne constate ni variations notables du rythme cardiaque, ni de l'excitabilité du vague, ni 2 minutes, ni 5 minutes, ni 10 minutes, ni 20 minutes après l'injection.

*
**

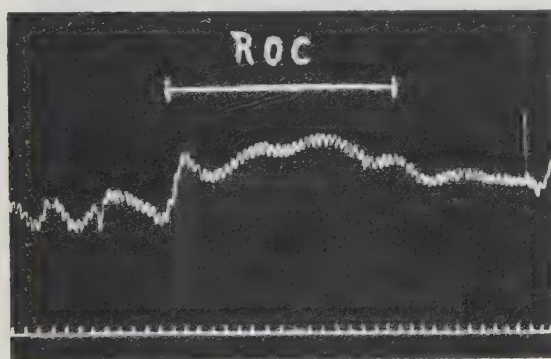
Cette substance vagotonisante se trouve dans la veine pancréatique.

Ayant constaté que la défibrination et la centrifugation ne supprimaient pas l'action du sérum sur le vague, nous avons pu nous adresser au sang de la veine pancréatique.

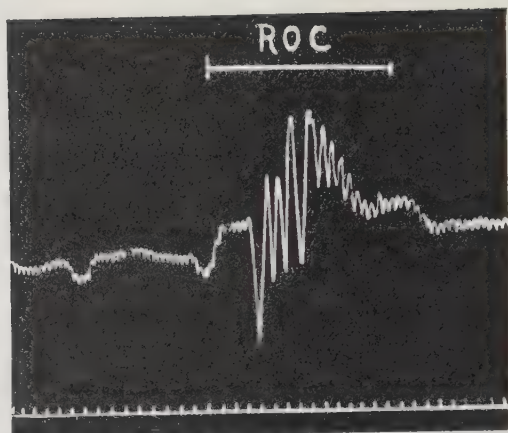
Et nous avons vu qu'une faible quantité de sérum (20 à 30 centimètres cubes) de sang pancréatique était capable d'augmenter considérablement, mais passagèrement, le tonus et l'excitabilité vagale du chien récepteur.



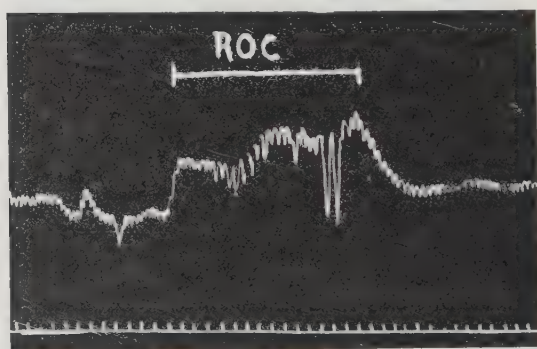
TRACÉ XXXVI 28 septembre 1925
 Chien de 11 kg.
 R.O.C. avant ablation du pancréas



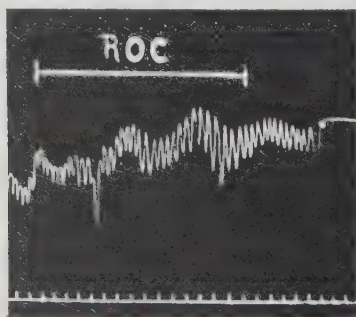
TRACÉ XXXVII In *Pneumogastrique et glandes endocrines.*
 Même animal
 R.O.C. 15 minutes après ablation du pancréas



TRACÉ XXXVIII Môme animal
Le R.O.C. réapparaît après injection de 35 cc. de sérum
prélevé avant la pancréatectomie



TRACÉ XXXIX Môme animal
Le R.O.C. disparaît 25 minutes après



TRACÉ XL In *Pneumogastrique et glandes endocrines.*
Môme animal
L'injection de globules lavés ne modifie pas sensiblement le R.O.C.

EXPÉRIENCE

Chien de 11 kg., chloralosé.

Inscription de la pression carotidienné au kymographe de Ludwig.

Pression moyenne = 18 Hg.

Avant ablation du pancréas.

Rythme = 108.

R.O.C. (10'') = 18-10.

Une minute après l'ablation du pancréas.

Rythme = 108.

R.O.C. = 18-9 (avec des arrêts de 1 à 2 secondes).

Une heure après. — Le rythme s'est accéléré progressivement et le R.O.C. est très diminué.

Rythme = 180.

R.O.C. = 30-25.

On injecte alors dans la saphène 29 centimètres cubes de sang prélevé dans la veine pancréatique d'un chien à R.O.C. fortement marqué (après défibrination rapide).

Une minute après. — Rythme cardiaque = 138.

R.O.C. très fortement positif avec ralentissement immédiat et arrêt du cœur de 3 secondes.

L'amplitude des contractions cardiaques a augmenté légèrement.

3 minutes après. — Diminution de cet effet.

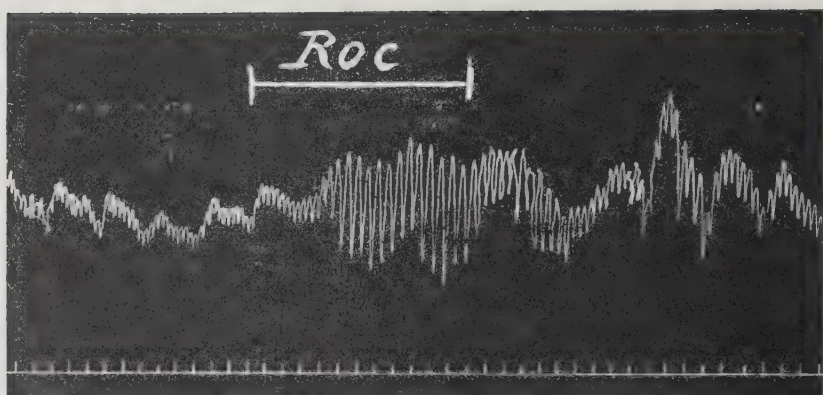
Rythme = 156.

R. O. C. diminue. Les arrêts du cœur ne dépassent une minute et demie.

10 minutes après. — La diminution est encore plus marquée.

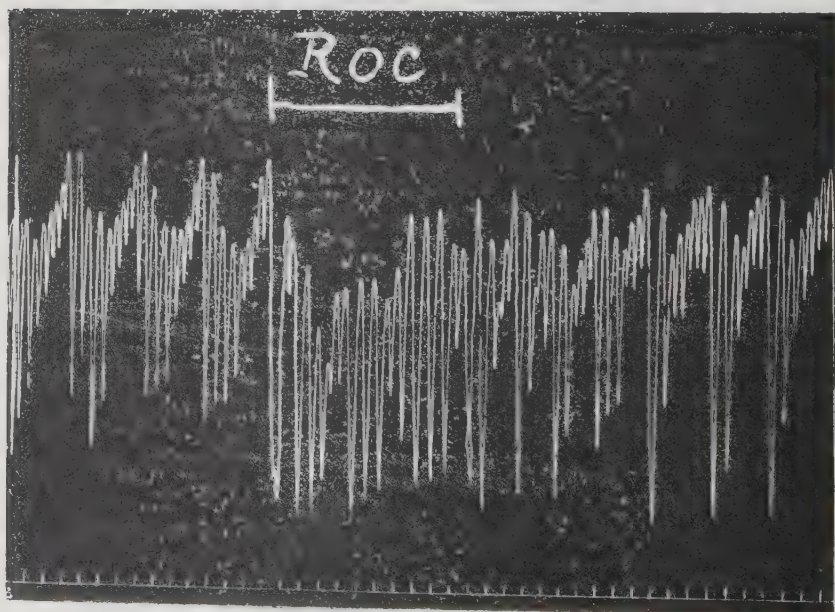
Rythme 186.

La compression des globes oculaires ne provoque plus qu'un ralentissement tardif et peu marqué, après un temps perdu de 10 secondes.



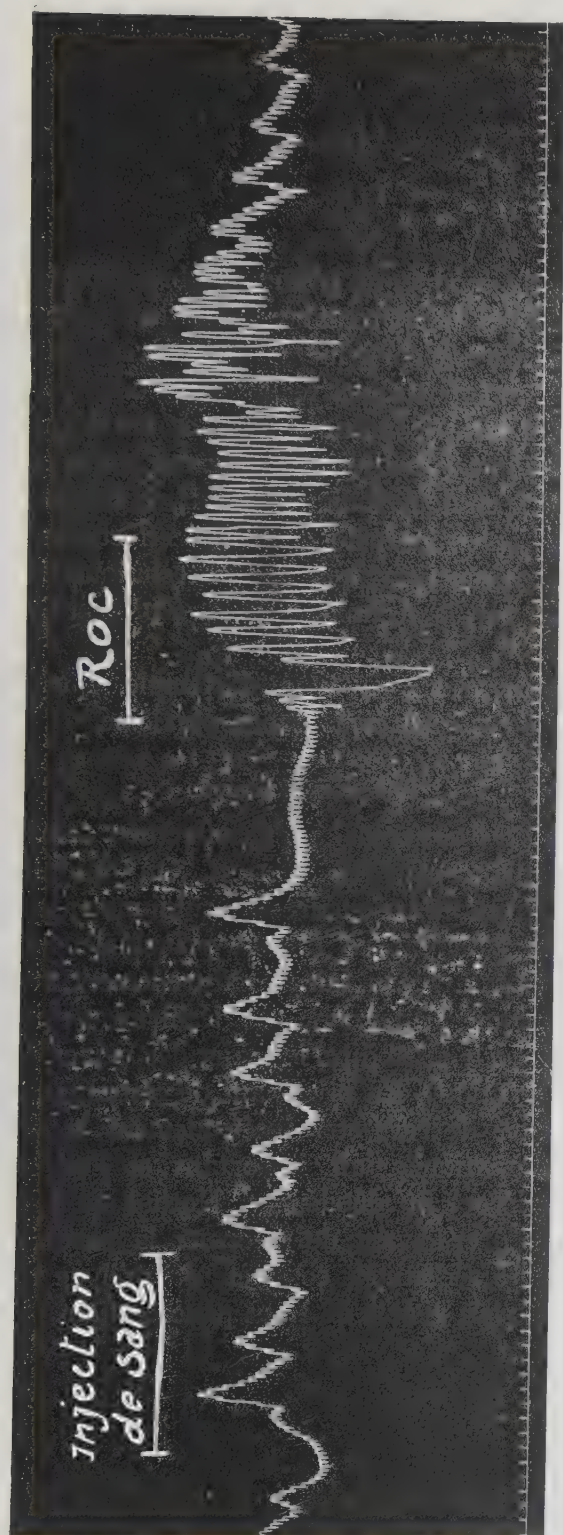
TRACÉ XLI

Septembre 1925
Chien de 11 kg.
R.O.C. avant pancréatectomie



TRACÉ XLII

In *Pneumogastrique et glandes endocrines.*
Même animal
Une heure après pancréatectomie. Le R.O.C. est légèrement diminué



TRACÉ XLIII

Injection de sang prélevé dans la veine pancréatique
d'un donneur vagotonique
Le R.O.C., 1' après injection, est devenu intense

In *Pneumogastrique et glandes endocrines.*

Depuis cette époque, un grand nombre d'expériences effectuées à Nancy, au laboratoire du Professeur D. SANTENOISE ont confirmé ces premières données.

Diverses modifications techniques ont permis d'éliminer certaines conditions sujettes à critique.

C'est ainsi que l'ablation du pancréas a été effectuée selon la technique indiquée par E. HEDON.

De même, les transfusions ont été effectuées par anastomoses vasculaires, soit par la technique de E. HEDON, soit par la technique de E. ZUNZ et J. LA BARRE.

Nous rapporterons, à titre d'exemple, quelques expériences auxquelles nous avons participé.

I. — Pancréatectomies

L'ablation du pancréas a été effectuée selon la technique indiquée par E. HEDON. On limitait le nombre de ligatures vasculaires au minimum; le décollement du pancréas se faisant principalement à l'aide de compresses. On faisait naturellement attention d'éviter toute hémorragie par déchirure veineuse en sculptant, pour ainsi dire, le trajet des veines dans le tissu pancréatique. En procédant de cette manière, il est très aisé de respecter intégralement la veine duodéno-pancréatique, fait important si l'on veut éviter une nécrose du duodénum. Notons qu'il faut toujours s'assurer, avant de refermer la paroi, que l'ablation a été réellement complète et qu'il ne reste plus aucun noyau visible de tissu pancréatique.

11 mars 1929. — N° 328.

Chien ♂ de 26,200 kg.

14 h. 55. Anesthésie au chloralose.

Inscription de la pression carotidienne au moyen d'un kymographe de Ludwig.

15 h. 32. R.O.C. = 32-12 avec arrêt cardiaque de 5".

15 h. 35 à 16 h. 20. Ouverture de l'abdomen; ablation du pancréas.

17 h. 50. R.O.C. = 40-37 pratiquement nul.

27 août 1930. — N° 627.

Chien ♂ de 24,200 kg.

9 h. 55. Anesthésie au chloralose.

Inscription de la pression carotidienne au moyen d'un kymographe de Ludwig.

10 h. 45. R.O.C.: rythme avant = 21; arrêt cardiaque de 14".

10 h. 50. R.O.C.: rythme avant = 15; arrêt cardiaque de 15".

11 h. à 11 h. 35. Ouverture de l'abdomen; ablation du pancréas.

11 h. 55. R.O.C. = 26-16 bien diminué, par d'arrêt cardiaque.

4 novembre 1930. — N° 657 bis.

Chien ♀ de 7,250 kg.

15 h. 30. Anesthésie au chloralose.

Inscription de la pression carotidienne au moyen d'un kymographe de Ludwig.

16 h. R.O.C.: rythme avant 21; arrêt cardiaque de 14".

16 h. 5. R.O.C.: rythme avant 15; arrêt cardiaque de 14".

16 h. 10 à 16 h. 25. Ouverture de l'abdomen; ablation du pancréas.

- 17 h. 15. R.O.C.: rythme avant 23; arrêt cardiaque de 12"
18 h. 10. R.O.C. = 20-12 bien diminué.
20 h. R.O.C. = 23-11.
20 h. R.O.C. = 23-11; reste très diminué.

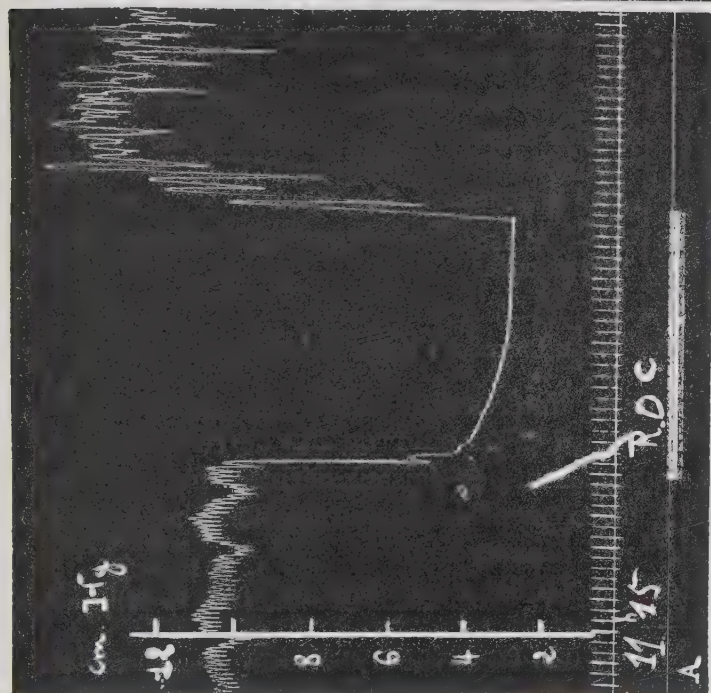
27 mai 1933. — N° 1377.

Chien ♂ de 12 kg.

- 10 h. 15. Anesthésie au chloralose.
Inscription de la pression carotidienne au moyen
d'un kymographe de Ludwig.
11 h. R.O.C.: rythme avant 22; arrêt cardiaque de 10".
11 h. 15. R.O.C.: rythme avant 28; arrêt cardiaque de 22"
(tracé XLIV - A).
11 h. 25 à 12 h. 15. Ouverture de l'abdomen; ablation du
pancréas.
14 h. R.O.C. = 24-18 pratiquement nul.
14 h. 20. R.O.C. = 24-19.
15 h. 45. R.O.C. = 18-13 (tracé XLIV - B).
16 h. 10. R.O.C. = reste très diminué.

II. — Injection de sérum de sang prélevé dans la veine pancréatique

Nous avons vérifié, avec C. FRANCK, que la transfusion, à la seringue de Jubé, de sang efférent du pancréas d'un donneur vagotonique, était suivie chez un animal, dont le R.O.C. avait diminué à la suite de la pancréatectomie, de la réapparition d'une excitabilité réflexe vagale importante, comme le montre l'exemple suivant :

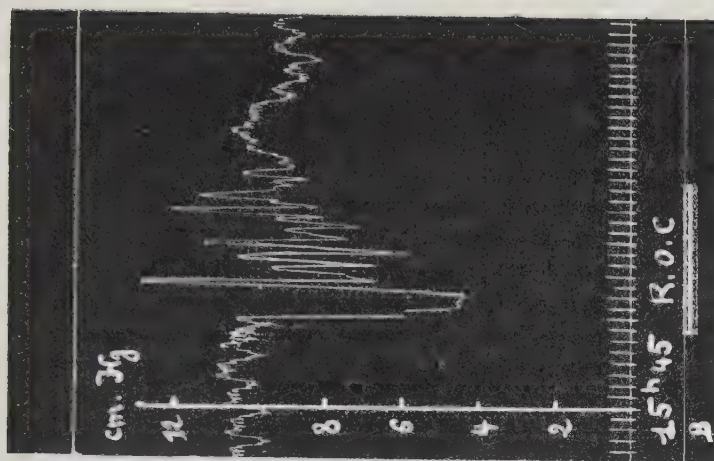


TRACÉ XLIV - A

27 mai 1933. --- N° 1377

Chien de 12 kg.

R.O.C. avant ablation du pancréas



TRACÉ XLIV - B

Même animal

Diminution très nette

R.O.C. 3 h. 15 après ablation du pancréas

18 novembre 1932 — N° 1289.

Chien ♀ de 10 kg.

14 h. 20. Anesthésie au chloralose.

Pneumographe de Paul Bert.

Inscription de la pression fémorale droite au moyen d'un kymographe de Ludwig.

14 h. 45 à 15 h. 40. Préparation du nerf de Héring gauche que l'on charge sur une électrode bipolaire pour excitation au moyen de la bobine de DU BOIS REYMOND.

15 h. 50. R.O.C.: 17/11.

17 h. à 17 h. 45. Ouverture de l'abdomen; on recueille du sang issu de la veine pancréatique puis on pratique la pancréatectomie.

19 h. 5. R.O.C.: 24/12, diminué.

19 h. 40. Injection intraveineuse de 30 cc. de sérum sanguin provenant du sang prélevé à 17 h. 45 avant ablation du pancréas.

19 h. 55. R.O.C.: 23/9, comparable à ce qu'il était avant pancréatectomie.

III. — Anastomoses pancréatico-jugulaires

Il a paru intéressant à D. SANTENOISE, Y. PORC'HER et M. VIDACOVITCH (1) de confirmer les résultats précédents en faisant dériver le sang pancréatique directement dans la circulation d'un animal préalablement dépancréaté.

La technique utilisée était celle indiquée et mise au

(1) SANTENOISE (D.), PORC'HER (Y.) et VIDACOVITCH (M.). — Démonstration du caractère véritablement hormonal de la vagotonine et de ses propriétés. *C. R. Soc. Biol.*, 1932, t. CXII, p. 67.

point par J. LA BARRE (1927) et plus récemment par E. ZUNZ et J. LA BARRE (1933).

A l'aide de canules de Payr, on faisait aboucher le bout central de la veine jugulaire du chien récepteur dans le bout périphérique de la veine principale du pancréas (tronc veineux pancréatico-duodénal). La durée de l'anastomose était généralement de 20 à 30 minutes.

Les résultats sont particulièrement nets lorsque l'on s'adresse à un donneur très vagotonique ainsi que le montre l'exemple suivant :

10 décembre 1932. — N° 1303.

Chien ♂ de 5,700 kg.

15 h. Anesthésie au chloralose.

Pneumographe de Paul Bert.

Inscription de la pression fémorale droite au moyen d'un kymographe de Ludwig.

16 h. 25. R.O.C. : rythme avant = 26 ; arrêt cardiaque de 12".
(tracé XLV - A).

16 h. 40 à 17 h. 20. Ouverture de l'abdomen ; ablation du pancréas.

17 h. 40. R.O.C. nul.

18 h. R.O.C. nul (tracé XLV - B).

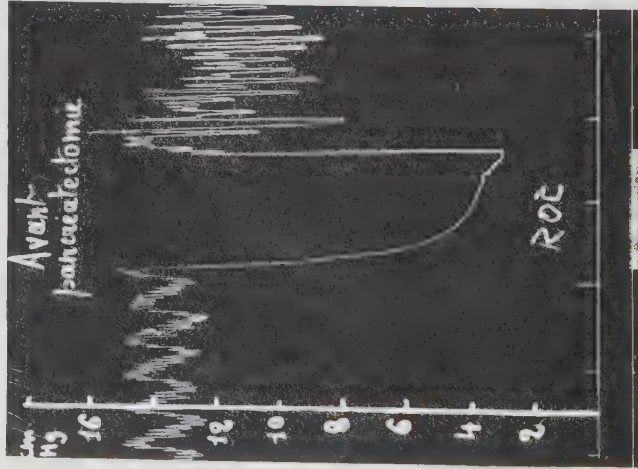
19 h. 30 à 20 h. 15. Anastomose pancréatico-jugulaire.

Anastomose de la veine jugulaire du chien avec la veine pancréatique d'un chien donneur.

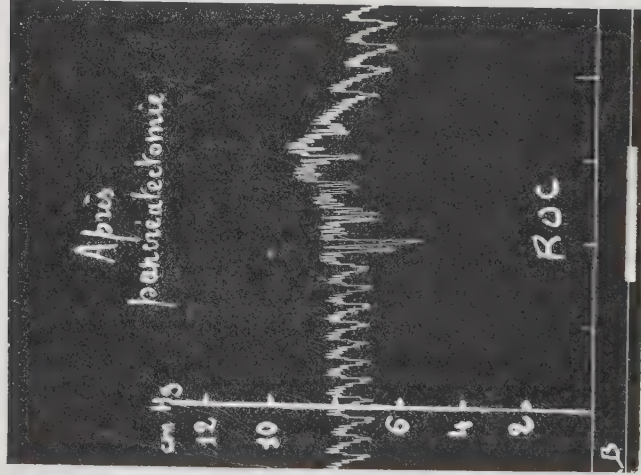
Chien donneur, 13 kg., chloralosé à 18 h. 30, très vagotonique. — R.O.C. : rythme avant = 30 ; arrêt cardiaque de 14".)

21 h. 15. R.O.C. : rythme avant = 27 ; arrêt cardiaque de 5" ; le R.O.C. réapparaît, intense.

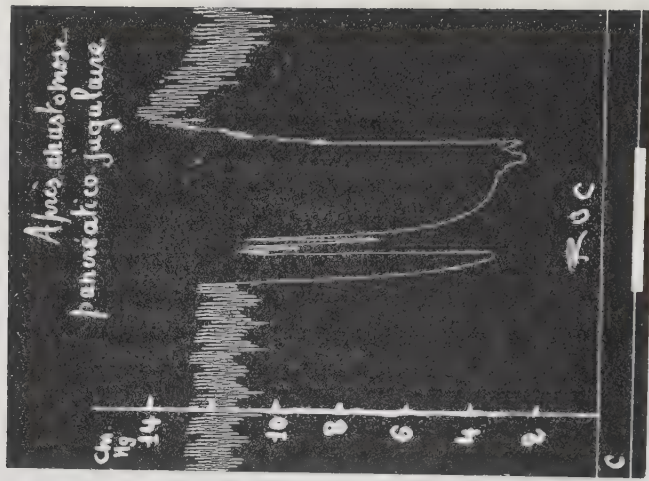
21 h. 20. R.O.C. : rythme avant = 26 ; arrêt cardiaque de 10" (tracé XLV - C).



TRACÉ XLV - A
10 décembre 1932. — N° 1303
Chien de 5,700 kg.
R.O.C. avant pancréatectomie,
très marqué



TRACÉ XLV - B
Même animal
R.O.C. après pancréatectomie, nul



TRACÉ XLV - C
Même animal
R.O.C. après anastomose pancréatico-jugulaire
Est devenu à nouveau très marqué

ACTION DE L'INSULINE
SUR LE RÉFLEXE OCULO-CARDIAQUE

Les expériences qui précèdent, montrent que le pancréas sécrète et déverse une substance exerçant une importante action sur l'excitabilité réflexe vagale.

Les premières recherches effectuées avec des insulines encore mal purifiées, avaient permis de penser que cet effet physiologique relevait de la sécrétion insulinienne.

Mais les recherches ultérieures effectuées avec des insulines mieux purifiées, ont montré que l'insuline proprement dite n'exerce sur l'activité réflexe vagale aucun effet semblable à celui du sang efférent du pancréas.

Force était donc de penser que l'action régulatrice du pancréas sur le système nerveux végétatif s'exerçait par un messenger chimique différent de l'insuline. C'est ainsi que D. SANTENOISE et ses collaborateurs ont été amenés à rechercher cette substance qu'ils sont parvenus à extraire du pancréas, à purifier, et dont ils poursuivent actuellement l'étude des principaux caractères physiques et chimiques qui établissent nettement son individualité.

Nous ne saurions entrer ici dans le détail de ces recherches dont une partie a fait l'objet de la thèse de H. VERDIER (1).

(1) VERDIER (H.). — Insuline et excitabilité réflexe des centres pneumogastriques. Thèse Nancy, 1930.

Nous nous bornerons à rapporter, à titre d'exemple, quelques expériences effectuées, soit chez le chien normal, soit chez le chien dépancréaté, montrant que l'action de l'insuline sur le réflexe oculo-cardiaque ne peut être identifiée ni à celle du sang efférent du pancréas, sur le réflexe oculo-cardiaque, ni à celle de la vagotonine.

A) ACTION DE L'INSULINE SUR LE R.O.C.
CHEZ LE CHIEN NORMAL

27 novembre 1928. — N° 217.

Chien ♂ de 16 kg.

15 h. 20. Anesthésie au chloralose (1 gr. 20).

Inscription de la pression carotidienne au moyen
d'un kymographe de Ludwig.

15 h. 50. R.O.C. = 13-7.

16 h. 20. R.O.C. = 23-9.

16 h. 30. R.O.C. = 21-12.

16 h. 38. Injection intraveineuse de 20 unités d'endopancrine.

16 h. 40. R.O.C. = 21-12 sans modification.

16 h. 50. R.O.C. = 20-13 légèrement diminué.

17 h. R.O.C. = 22-17 fortement diminué.

21 mars 1929. — N° 342.

Chien ♀ de 15,500 kg.

15 h. 10. Anesthésie au chloralose.

Inscription de la pression carotidienne au moyen
d'un kymographe de Ludwig.

16 h. 5. R.O.C. = 27-20.

16 h. 10. R.O.C. = 22-16.

16 h. 15. Injection intraveineuse de 1/4 d'unité par kg. d'endopancrine.

16 h. 18. R.O.C. = 21-16.

16 h. 22. R.O.C. = 20-15.

17 h. 50. R.O.C. = 33-22.

18 h. 35. R.O.C. = 30-19.

3 mai 1929. — N° 396.

Chien ♀ de 16 kg.

15 h. 10. Anesthésie au chloralose.

Inscription de la pression carotidienne au moyen d'un kymographe de Ludwig.

15 h. 35. R.O.C. = 21-16.

15 h. 55. R.O.C. = 21-12.

15 h. 57. Injection intraveineuse de une unité par kg. d'endopancrine.

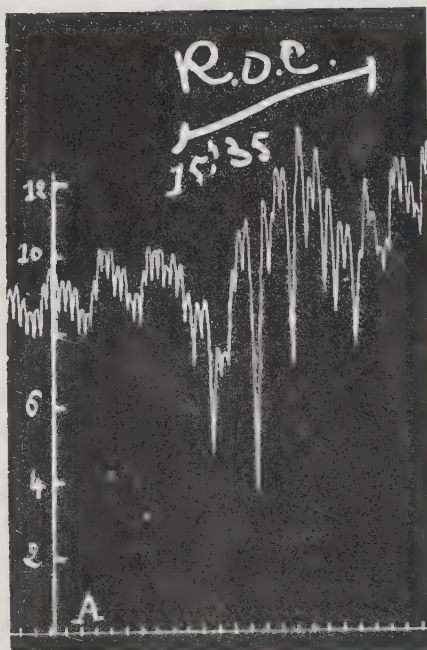
16 h. 1. R.O.C. = 25-16.

16 h. 28. R.O.C. = 21-13.

16 h. 57. R.O.C. = 28-11.

18 h. 20. R.O.C. = 24-14.

18 h. 50. R.O.C. = 20-10.

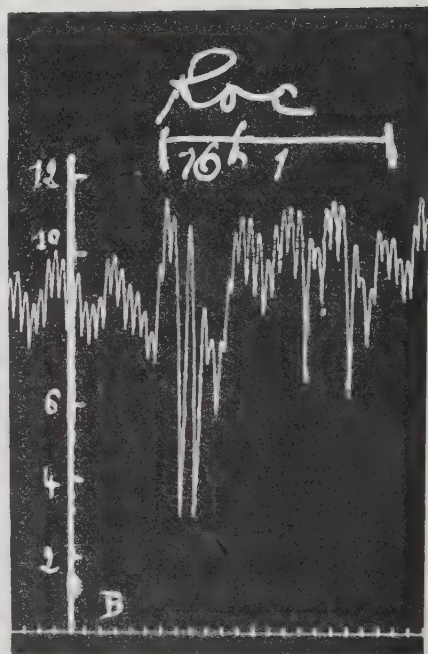


TRACÉ XLVI - A

3 mai 1929. — N° 396

Chien de 16 kg.

R.O.C. avant insuline



TRACÉ XLVI - B

Même animal

R.O.C. après injection de 1 unité par kg. d'insuline. Pas d'augmentation des effets de la compression des globes oculaires.

3 novembre 1933. — N° 1455.

Chien ♀ de 14 kg.

10 h. 30. Anesthésie au chloralose.

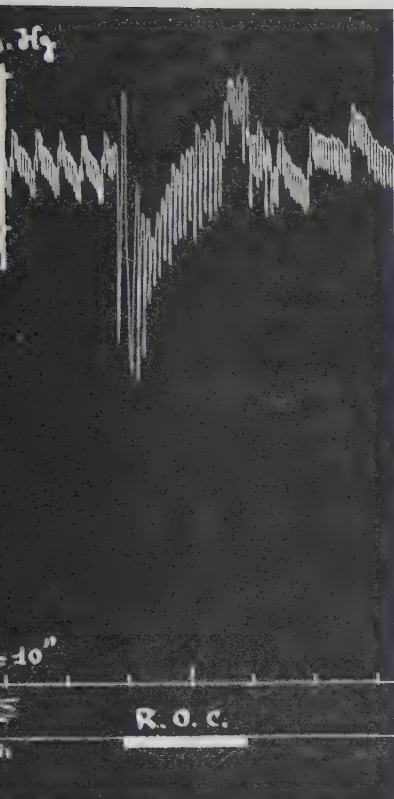
Pneumographe de Paul Bert.

Inscription de la pression carotidienne au moyen d'un kymographe de Ludwig.

11 h. 15. R.O.C. = 26-12.

14 h. 20. Chloralose: 1 gr.

15 h. R.O.C. = 25-10 peu marqué (tracé XLVII - A).



TRACÉ XLVII - A
3 novembre 1933. — N° 1455
Chien de 14 kg.
R.O.C. avant insuline



TRACÉ XLVII - B
Même chien
R.O.C. 30 minutes après injection
de 3 unités par kg. d'insuline
Le réflexe a diminué

16 h. 10. Injection intraveineuse de 3 unités par kg. d'endopancrine n° 247.049.

16 h. 40. R.O.C. = 29-14 diminué par rapport à ce qu'il était avant l'injection d'insuline (tracé XLVII - B).

B) ACTION DE L'INSULINE SUR LE R.O.C.
CHEZ LE CHIEN DÉPANCRÉATÉ

6 novembre 1934. — N° 1668.

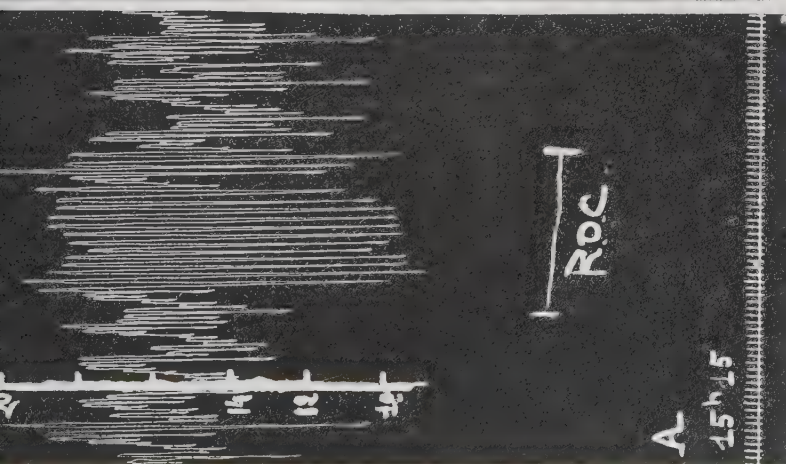
Chien ♀ de 12,300 kg.

- 14 h. 40. Anesthésie au chloralose (130 cc. d'une solution à 0,80 gr. %).
Sommeil rapide et calme.
Pneumographe de Paul Bert.
Inscription de la pression carotidienne au moyen d'un kymographe de Ludwig.
- 15 h. 15. R.O.C. = 20-10 (tracé XLVIII - A).
- 16 h. 10 à 16 h. 40. Ouverture de l'abdomen; ablation du pancréas (poids: 33 gr. 500).
- 17 h. 20. Chloralose: 0 gr. 60.
- 17 h. 40. R.O.C. = 25-15 bien diminué.
- 18 h. 50. R.O.C. = 22-12 (tracé XLVIII - B).
- 19 h. 10. Injection intraveineuse de 10 unités par kg. d'endopancrine n° 726.048.
- 19 h. 25. R.O.C. = 30-14.
- 19 h. 30. R.O.C. = 23-12 (tracé XLVIII - C).
- 20 h. 5. R.O.C. = 25-13. L'insuline n'a pas modifié le réflexe qui reste très diminué

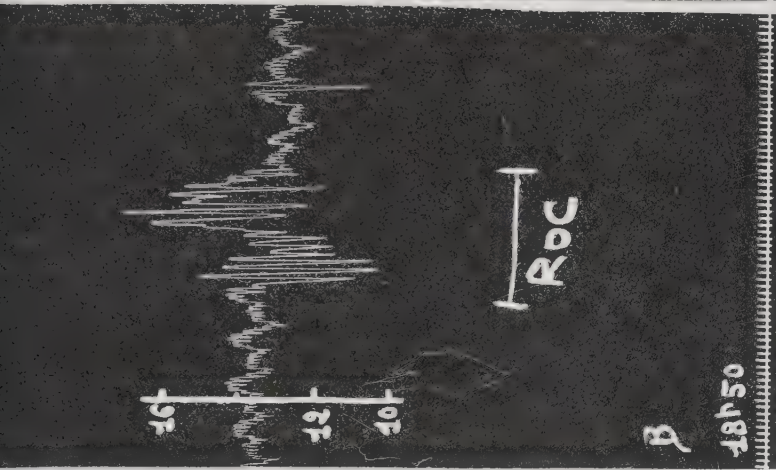
||*
**.

ACTION DE LA VAGOTONINE
SUR LE RÉFLEXE OCULO-CARDIAQUE
CHEZ L'ANIMAL DÉPANCRÉATÉ

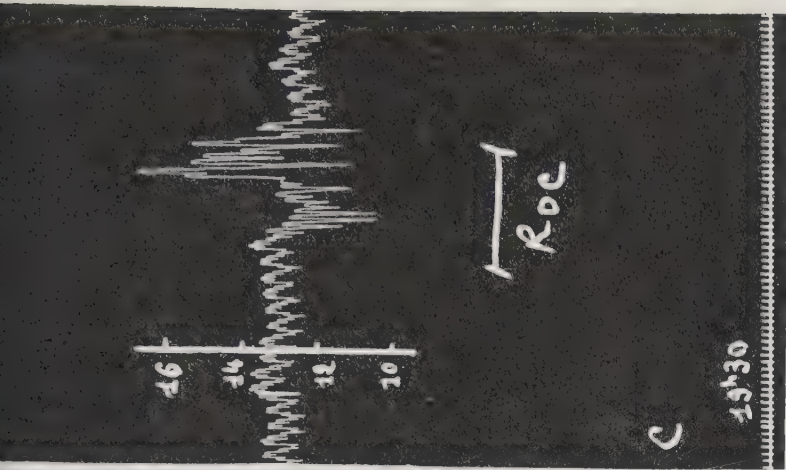
Si l'administration d'insuline n'est jamais suivie, lorsque l'insuline est bien débarrassée de vagotonine, d'accroissement du réflexe oculo-cardiaque, tant chez



TRACÉ XLVIII - A
6 novembre 1934. — N° 1668
Chien ♀ de 12,300 kg.
R.O.C. avant pancréatectomie



TRACÉ XLVIII - B
Même animal
R.O.C. 2 h. 10 après pancréatectomie
Très diminué



TRACÉ XLVIII - C
Même animal
Le R.O.C. 20 minutes après injection
d'insuline, a encore diminué

l'animal normal que chez l'animal dépancréaté, il n'en va pas de même avec la vagotonine.

En effet, l'administration de cette substance est suivie, ainsi que l'ont montré D. SANTENOISE et ses collaborateurs, chez l'animal dépancréaté, très rapidement après l'injection, d'un accroissement considérable du réflexe oculo-cardiaque.

L'administration de vagotonine exerce donc sur l'activité réflexe vagale un effet *diamétralement opposé à celui qui est provoqué par l'ablation du pancréas et identique à celui de la transfusion du sang efférent du pancréas*.

Signalons que, chez l'animal dépancréaté, la vagotonine n'est efficace à des doses physiologiques que dans la période où l'intoxication cétonique n'est pas encore très prononcée.

Lorsque l'on trouve une réaction de Legall marquée dans les urines traduisant une intoxication cétonique, il semble que les centres nerveux réagissent plus difficilement à l'influence hormonale de la vagotonine.

La preuve du rôle de l'intoxication cétonique est apportée par le fait que si l'on rétablit, aussi bien chez l'animal que chez l'homme, un métabolisme normal des glycides et des lipides par l'administration d'insuline et d'hydrates de carbone, la vagotonine redevient efficace, après réduction de l'acétonurie.

Voici quelques exemples bien démonstratifs de l'action de la vagotonine sur le R.O.C. chez l'animal dépancréaté :

27 août 1930. — N° 627.

Chien ♂ de 24,200 kg.

9 h. 55. Anesthésie au chloralose.

Inscription de la pression carotidienne au moyen d'un kymographe de Ludwig.

10 h. 45. R.O.C.: rythme avant: 21; arrêt cardiaque de 14".

10 h. 30. R.O.C.: rythme avant: 15; arrêt cardiaque de 15".

11 h. à 11 h. 35. Ouverture de l'abdomen; ablation du pancréas.

11 h. 55. R.O.C.: 26-16; bien diminué, pas d'arrêt cardiaque.

13 h. 30. R.O.C.: 28-13.

13 h. 45. Chloralose: 1 gr.

13 h. 55. R.O.C.: 25-10.

16 h. 20. Injection intraveineuse de 1/2 mg./kg. de vagotonine Z. 133.

16 h. 25. R.O.C.: rythme avant: 14; arrêt cardiaque de 12".

16 h. 30. R.O.C.: rythme avant: 15; arrêt cardiaque de 19".

Donc, le R.O.C., qui avait été fortement diminué par la pancréatectomie, a été rétabli par l'injection de vagotonine.

4 novembre 1930 — N° 657 bis.

Chien ♀ de 7,250 kg.

15 h. 30. Anesthésie au chloralose.

Inscription de la pression carotidienne au moyen d'un kymographe de Ludwig.

16 h. R.O.C.: rythme avant: 21; arrêt cardiaque de 14".

16 h. 5. R.O.C.: rythme avant: 15; arrêt cardiaque de 14".

16 h. 10 à 16 h. 23. Ouverture d l'abdomen; ablation du pancréas.

17 h. 15. R.O.C.: rythme avant: 23; arrêt cardiaque de 12"; toujours marqué.

18 h. 10. R.O.C.: 20-12 bien diminué.

20 h. R.O.C.: 23-11.

20 h. 25. Injection intraveineuse de $1/2$ mgr./kg. de vagotonine D. 100 fr. B.

20 h. 30. R.O.C.: rythme avant: 12; arrêt cardiaque de 18".

20 h. 50. R.O.C.: rythme avant: 11; arrêt cardiaque de 18".

Le R.O.C. qui avait diminué après pancréatectomie a été rétabli par l'injection de vagotonine.

27 mai 1933. — N° 1377.

Chien ♂ de 12 kg., très vieux.

10 h. 15. Anesthésie au chloralose.

Inscription de la pression carotidienne au moyen d'un kymographe de Ludwig.

11 h. R.O.C.: rythme avant: 22; arrêt cardiaque de 10".

11 h. 15. R.O.C.: rythme avant: 28; arrêt cardiaque de 23".

11 h. 25 à 12 h. 15. Ouverture de l'abdomen; ablation du pancréas.

14 h. R.O.C.: 24-18, pratiquement nul.

14 h. 20. R.O.C.: 24-19.

15 h. 45. R.O.C.: 18-13.

16 h. 10. R.O.C.: 18-14, reste très diminué.

16 h. 30. Injection intraveineuse de 2 mgr./kg. de vagotonine S. 49.

17 h. 5. R.O.C.: 25-9 avec arrêt cardiaque de 6".

17 h. 20. R.O.C.: 28-7 avec arrêt cardiaque de 5".

Le R.O.C., diminué par la pancréatectomie, a été rétabli par l'injection de vagotonine.

27 décembre 1928. — N° 249.

Chien ♂ de 16 kg.

14 h. 30. Anesthésie au chloralose.

Inscription de la pression carotidienne droite au moyen d'un kymographe de Ludwig.

- 15 h. 10. R.O.C.: rythme avant: 26; arrêt cardiaque de 15".
- 15 h. 15 à 15 h. 35. Ouverture de l'abdomen; ablation du pancréas.
- 15 h. 45. R.O.C.: rythme avant: 21; arrêt cardiaque de 13".
- 15 h. 55. R.O.C.: 24-6; arrêt cardiaque de 4". R.O.C. bien diminué.
- 16 h. 15. R.O.C.: 26-5; arrêt cardiaque de 3". R.O.C. bien diminué.
R.O.C.: 24-10; réflexe très diminué; pas d'arrêt cardiaque net; injection intraveineuse de 5 mg./kg. de vagotonine J. 233.
R.O.C.: rythme avant: 22; arrêt cardiaque de 8".
- 16 h. 33. R.O.C.: rythme avant: 23; arrêt cardiaque de 13".
- 16 h. 50. R.O.C.: rythme avant: 30; arrêt cardiaque de 5".

19 octobre 1934. — N° 1646.

Chien ♀ de 8 kg.

8 h. 35. Anesthésie au chloralose.

Inscription de la pression carotidienne droite au moyen d'un kymographe de Ludwig.

Pneumographe de Paul Bert.

9 h. 50. R.O.C.: rythme avant: 20; arrêt cardiaque de 7".

10 h. 30. R.O.C.: rythme avant: 20; arrêt cardiaque de 8".

Pression: 12 cm. de Hg.

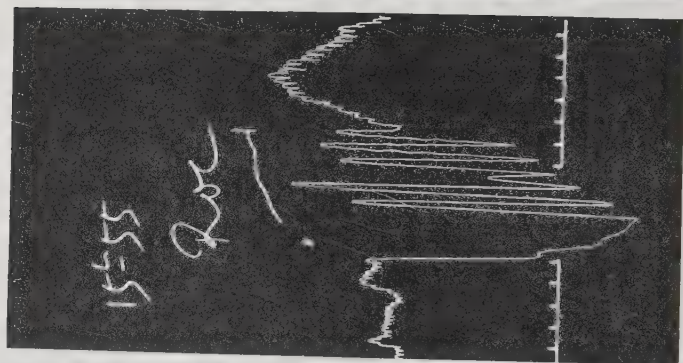
10 h. 45 à 11 h. 15. Ouverture de l'abdomen; ablation du pancréas.

R.O.C.: rythme avant: 27; arrêt cardiaque de 6".

12 h. 5. Chloralose: 0 gr. 40.

14 h. 15. R.O.C.: rythme avant: 27; arrêt cardiaque de 3".

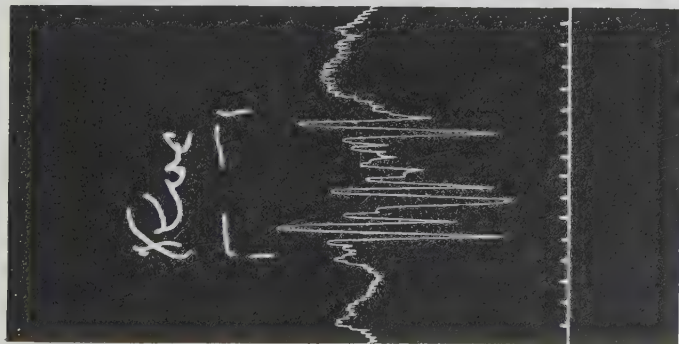
15 h. 20. Chloralose: 0 gr. 40.



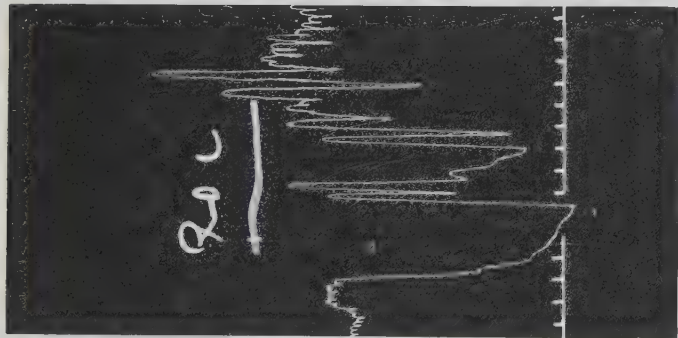
TRACÉ XLIX

Chien ♂ de 16 kg. — N° 249
R.O.C. avant pancréatctomie

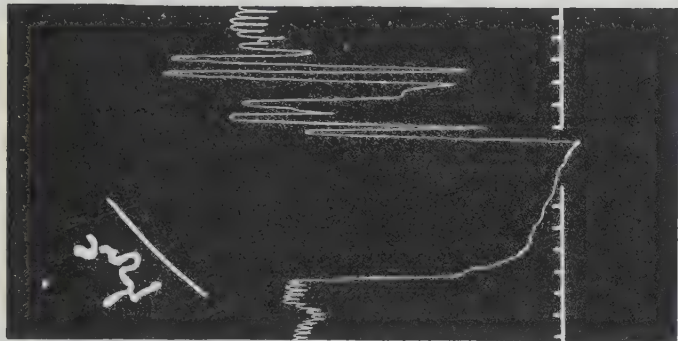
Même animal
Disparition progressive du R.O.C. après pancréatctomie



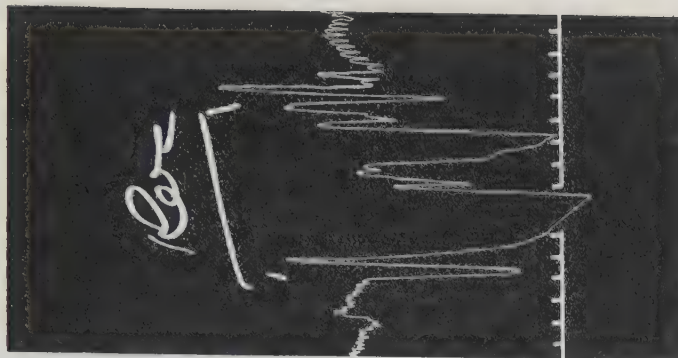
TRACÉ XLIX
Même animal
R.O.C. après pancréatectomie

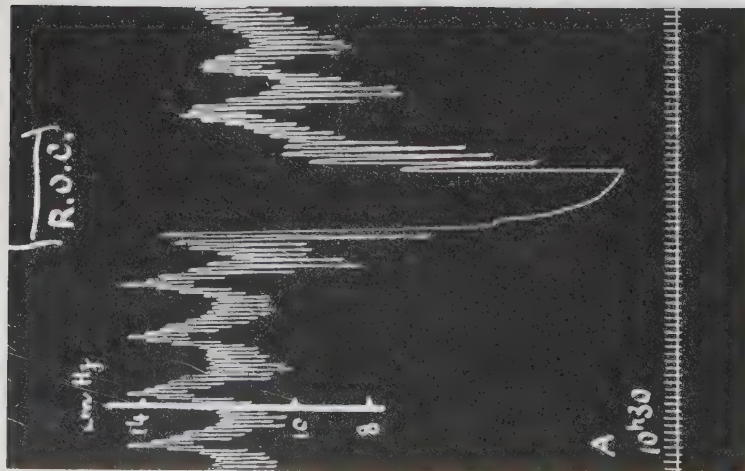


Même animal
Le R.O.C. réapparaît, de plus en plus marqué après injection
de vagotonine



Même animal
Le R.O.C. diminue à nouveau
progressivement mais est encore
bien marqué



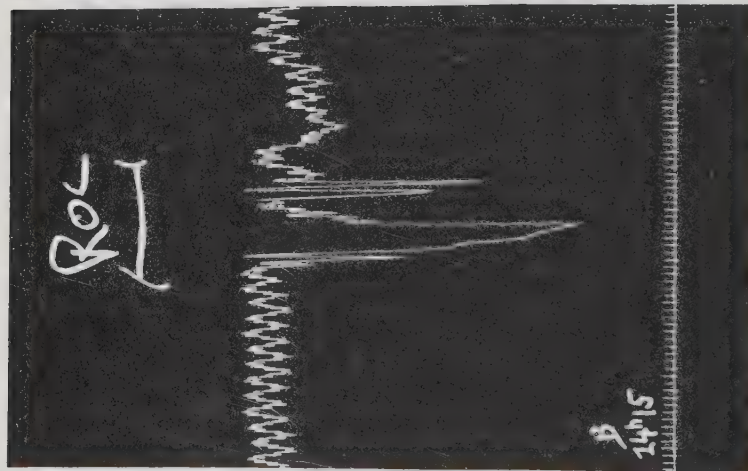


TRACÉ L

19 octobre 1934. — N° 1646

Chien ♀ de 8 kg.

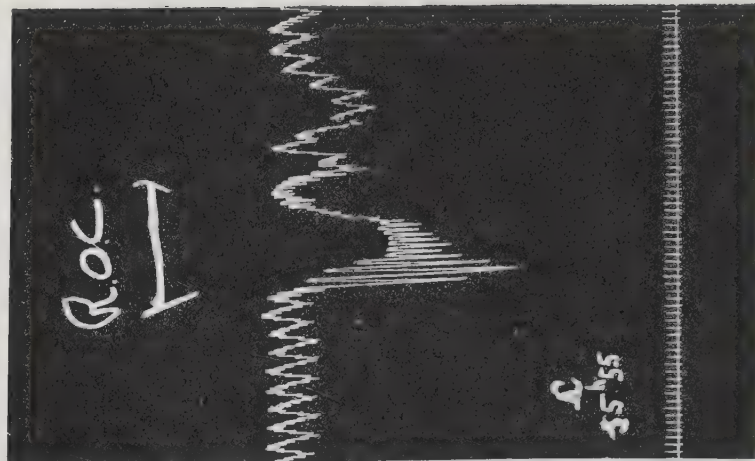
10 h. 30: R.O.C. avant pancréatectomie
très marqué



14 h. 15: R.O.C. 3 h. 30

après pancréatectomie,

encore marqué

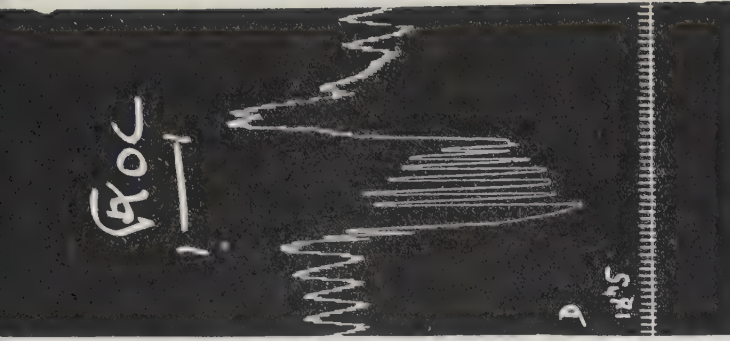
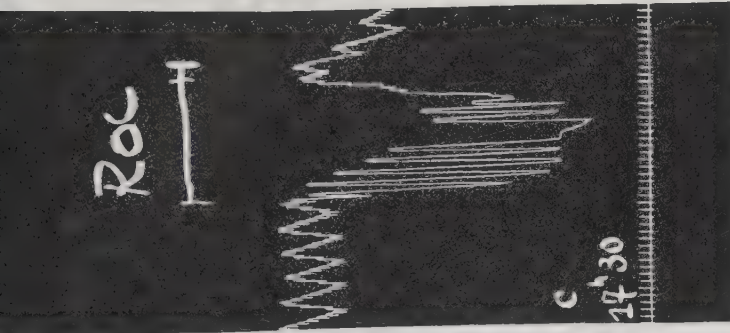
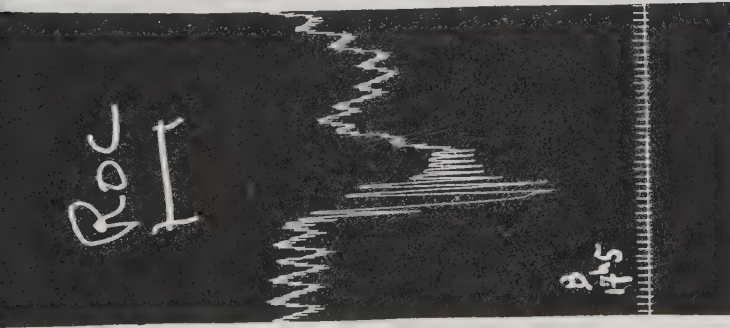
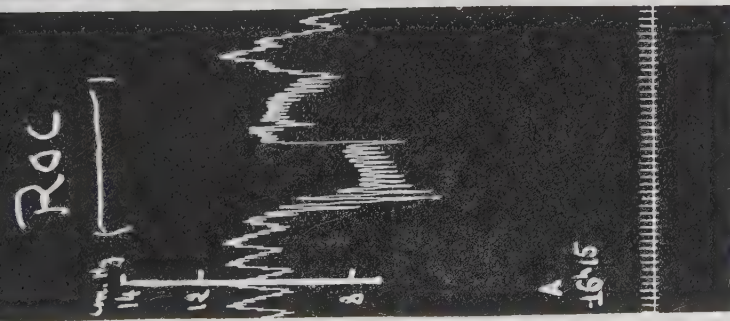


15 h. 55: R.O.C. 4 h. 5

après pancréatectomie

en voie de diminution

Disparition du R.O.C. chez un animal après la pancréatectomie



TRACÉ L

Même animal

16 h. 15: R.O.C. 5 heures après pancréatectomie, très diminué.

17 h. 5: R.O.C. 45' après injection de vagotonine intrarectale, déjà plus marqué.

17 h. 30: R.O.C. 1 h. 10 après injection de vagotonine intrarectale, devenu à nouveau très marqué.

18 h. 5: R.O.C. 1 h. 45 après injection de vagotonine intrarectale, toujours très marqué.

Réapparition du R.O.C., chez un animal dépancréaté, à la suite de l'instillation intrarectale de vagotonine

- 15 h. 55. R.O.C.: 30-13.
16 h. 15. R.O.C.: 28-15; très diminué.
16 h. 20. Introduction par sonde rectale de 1 cgr./kg. de
vagotonine V.S. 9562.
16 h. 35. R.O.C.: 30-13.
16 h. 50. R.O.C.: 30-12.
17 h. Chloralose: 0 gr. 40.
17 h. 5. R.O.C.: 32-9.
17 h. 20. R.O.C.: 29-6.
17 h. 50. R.O.C.: 28-6 avec arrêt cardiaque de 3"; réflexe
redevenu très net.
18 h. 5. R.O.C.: 29-6 avec arrêt cardiaque de 3".
18 h. 35. R.O.C.: 29-5 avec arrêt cardiaque de 4".
-

CHAPITRE II

PREUVES BASÉES SUR L'ÉTUDE DE L'EFFET CARDIO-MODÉRATEUR DE L'EXCITATION DU NERF LARYNGÉ SUPÉRIEUR

L'étude des modifications des effets réflexes de l'excitation faradique du bout central du nerf laryngé supérieur, tant à la suite de la pancréatectomie que de l'administration chez l'animal normal ou dépancréaté d'insuline ou de vagotonine conduit à des résultats semblables à ceux rapportés dans le précédent chapitre :

I. — ABLATION DU PANCRÉAS ET EFFETS CARDIO-MODÉRATEURS DE L'EXCITATION DU NERF LARYNGÉ SUPÉRIEUR

C. FRANCK et R. GRANDPIERRE ont observé que l'ablation du pancréas est suivie pour une même excitation faradique d'une diminution considérable de l'effet réflexe cardio-modérateur de l'excitation du bout central du nerf laryngé supérieur.

L'effet cardio-modérateur disparaît quelquefois totalement et se trouve souvent remplacé par l'exagé-

ration de l'effet hypertenseur de l'excitation du nerf laryngé supérieur, ainsi que le montre l'exemple suivant :

27 octobre 1934. — N° 1659.

Chien ♂ de 8 kg.

10 h. 30. Anesthésie au chloralose.

Pneumographe de Paul Bert.

Inscription de la pression carotidienne au moyen d'un kymographe de Ludwig.

Préparation du nerf laryngé supérieur droit : après ligature on le charge sur un exciteur (excitation du bout central).

11 h. 5. R.O.C. 26/13.

11 h. 10. Excitation du nerf laryngé : 20". E.B. : 7. 24/12.
Effet cardio-modérateur net.

11 h. 30. Chloralose : 0 gr. 40.

11 h. 35. R.O.C. 27/13.

Excitation du nerf laryngé : 20". E.B. : 7. 25/12.

11 h. 40. Excitation du nerf laryngé : 20". E.B. : 7. 25/12.

11 h. 50. R.O.C. 26/11.

12 h. à 12 h. 35. Ouverture de l'abdomen ; ablation du pancréas.

12 h. 45. Chloralose : 0 gr. 40.

14 h. 30. Excitation du nerf laryngé : 20". E.B. : 7. 27/18.
Effet cardio-modérateur bien diminué.
R.O.C. nul.

15 h. 20. Excitation du nerf laryngé : 20". E.B. : 7. 30/22.
R.O.C. nul.

15 h. 30. Excitation du nerf laryngé : 20" E.B. : 7. 33/17.
R.O.C. nul.

16 h. 50. Excitation du nerf laryngé : 20". E.B. : 7. 32/19.
R.O.C. nul.

L'effet cardio-modérateur de l'excitation du nerf laryngé supérieur demeure très diminué après ablation du pancréas.

II. — ACTION DE L'INSULINE
SUR L'EFFET CARDIO-MODÉRATEUR
DE L'EXCITATION DU NERF LARYNGÉ SUPÉRIEUR

Les mêmes auteurs ont constaté que l'administration de l'insuline n'est jamais suivie, tant chez l'animal normal que chez l'animal dépancraté, d'un accroissement des effets cardio-modérateurs de l'excitation faradique du nerf laryngé supérieur quelle que soit la dose d'insuline employée et quel que soit le mode de son administration. Bien entendu, il est indispensable d'employer une insuline absolument exempte de vagotonine.

L'étude comparée des propriétés chimiques de l'insuline et de la vagotonine ayant montré à D. SANTE-NOISE et ses collaborateurs que la vagotonine est détruite assez rapidement en milieu acide, tandis que l'insuline n'est pas altérée, et d'autre part, que les caractéristiques des précipitabilités des deux substances sont bien différentes, on peut en traitant un échantillon d'extrait insulinien par macération en milieu acide et précipitations successives au point iso-électrique de l'insuline obtenir une insuline absolument exempte de vagotonine.

D'ailleurs, un certain nombre d'insulines du commerce, et en particulier celles qui sont en solution acide depuis un certain temps ne possèdent pas de pouvoir vagotonisant.

Voici une expérience effectuée chez un animal dépancraté avec une insuline exempte de vagotonine.

6 novembre 1934. — N° 1668.

Chien ♀ de 12,300 kg.

14 h. 40. Anesthésie au chloralose.

Pneumographe de Paul Bert.

Inscription de la pression carotidienne au moyen d'un kymographe de Ludwig.

Préparation du nerf laryngé droit que l'on charge sur une électrode bipolaire pour excitation à la bobine de DU BOIS REYMOND.

15 h. 15. R.O.C. 20/10.

15 h. 25. Excitation du bout central du nerf laryngé droit: 20". E.B.: 8. Effet cardio-modérateur net (tracé LI - A).

16 h. à 16 h. 40. — Ouverture de l'abdomen; ablation du pancréas (poids: 33 gr. 50).

17 h. 20. Chloralose: 0 gr. 60.

17 h. 40. R.O.C. 25/15; bien diminué.

18 h. Excitation du nerf laryngé: 20". E.B.: 8. Diminution nette de l'effet cardio-modérateur (tracé LI - B).

18 h. 40. Excitation du nerf laryngé: 20". E.B.: 8.

18 h. 50. R.O.C. 22/12.

19 h. 10. Injection intraveineuse de 10 unités par kg, d'empo-pancrine n° 726.048.

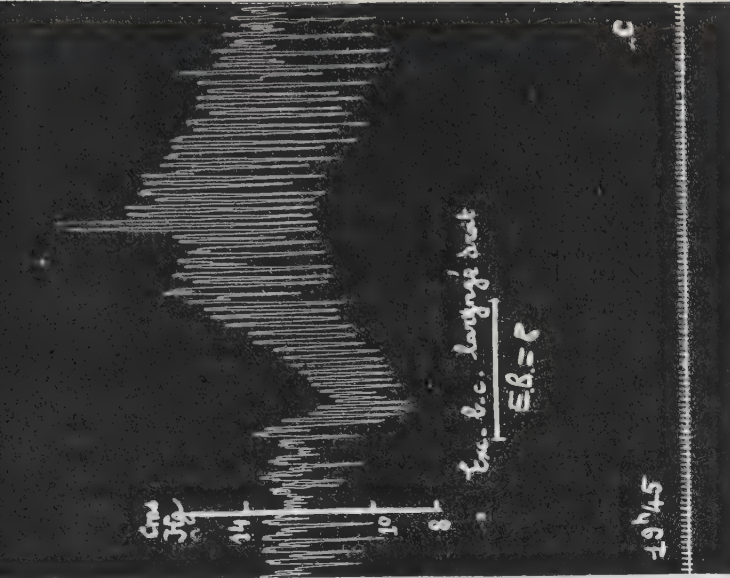
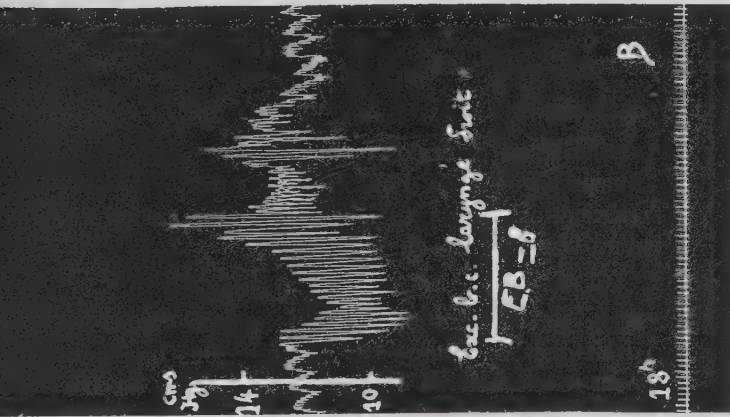
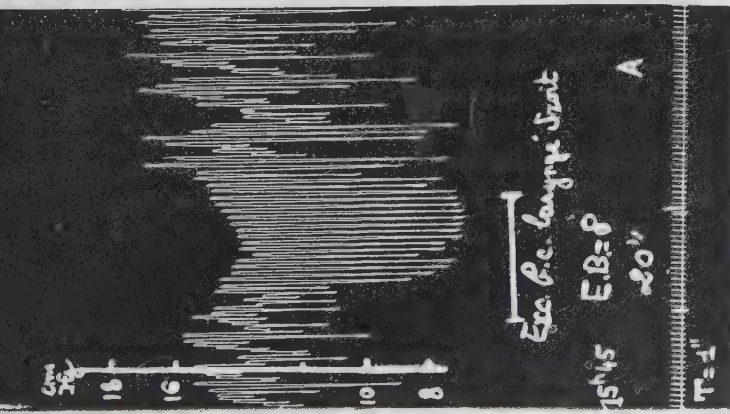
19 h. 25. R.O.C. 30/14.

Excitation du nerf laryngé: 20". E.B.: 8. Effet cardio-modérateur sans modification.

19 h. 30. R.O.C. 23/12.

19 h. 45. Excitation du nerf laryngé: 20". E.B.: 8. Décharge d'adrénaline à la suite de l'excitation (tracé LI - C).

20 h. 5. Excitation du nerf laryngé: 20". E.B.: 8. Décharge d'adrénaline après l'excitation. R.O.C. pratiquement nul.



TRACÉ LI

27 octobre 1934. — N° 1668

Chien ♀ de 8 kg.

A. - Excitation du bout central
du nerf laryngé supérieur
(20'', E.B. : 8)

Même animal

B. - Même excitation du nerf laryngé
après pancréatectomie
Effet cardio-moderateur diminué

Même animal

C. - Même excitation du nerf laryngé
35 minutes après injection
de 10 unités/kg. d'insuline
L'effet cardio-moderateur n'est pas
augmenté

III. — ACTION DE LA VAGOTONINE
SUR LES EFFETS CARDIO-MODÉRATEURS
DE L'EXCITATION DU LARYNGÉ SUPÉRIEUR

Par contre, avec la vagotonine, on obtient chez l'animal dépancraté des effets diamétralement opposés aux effets consécutifs à la pancréatectomie.

Chez l'animal dépancraté, en effet, l'administration de vagotonine est régulièrement suivie d'un accroissement très notable de l'effet cardio-modérateur de l'excitation faradique du bout central du nerf laryngé supérieur, ainsi qu'on peut s'en rendre compte par l'examen de l'exemple suivant :

7 novembre 1934. — N° 1669.

Chien ♂ de 19 kg.

10 h. 25. Anesthésie au chloralose.

Pneumographe de Paul Bert.

Inscription de la pression carotidienne au moyen d'un kymographe de Ludwig.

11 h. 10. R.O.C. 22/10.

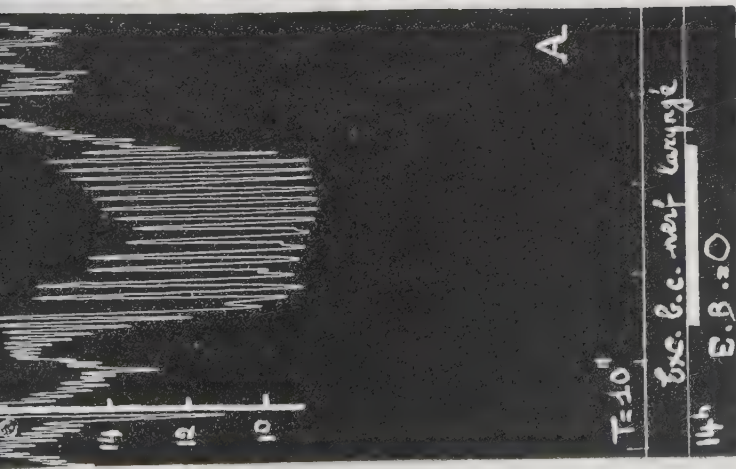
11 h. 15 à 11 h. 30. Préparation du nerf laryngé supérieur droit que l'on charge sur une électrode bipolaire pour excitation au moyen de la bobine de Du BOIS REYMOND.

13 h. 50. Chloralose: 0 gr. 50.

14 h. Excitation du bout central du nerf laryngé: 20".
E.B.: 0. Effet cardio-modérateur très net (tracé LII - A).

14 h. 15. R.O.C. rythme avant: 24; arrêt cardiaque de 10".

15 h. 20 à 16 h. 5. Ouverture de l'abdomen; ablation du pancréas.

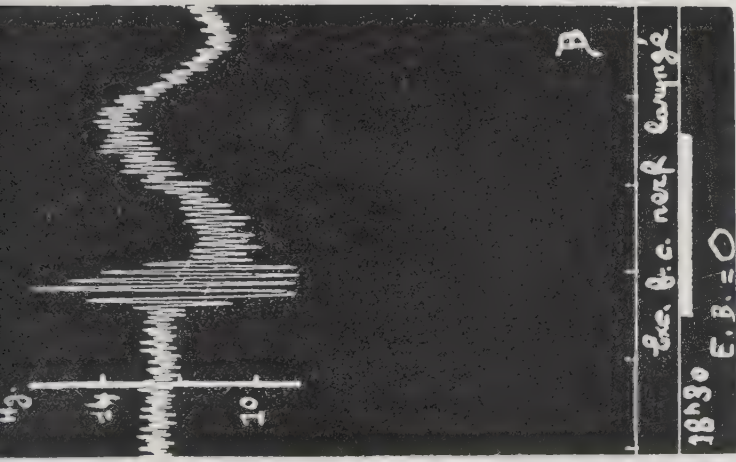


TRACÉ LII

7 novembre 1934. — N° 1669

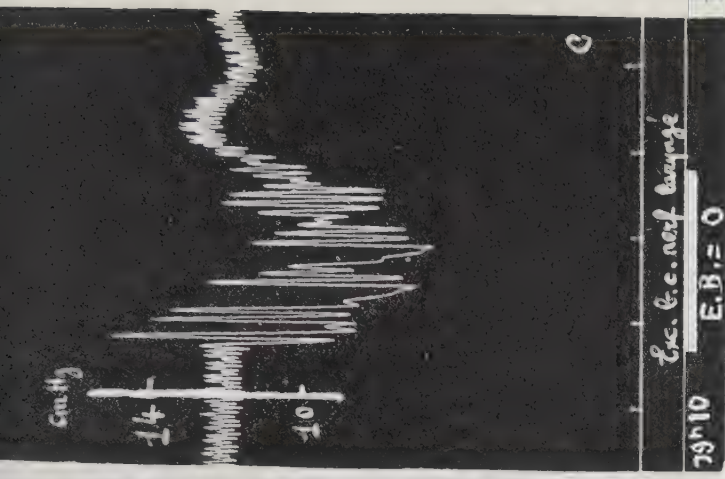
Chien ♂ de 19 kg.

A. - Excitation du bout central
du nerf laryngé (20'' E.B.: 0)
Effet cardio-modérateur net



Même animal

B. - Même excitation du nerf laryngé
1 h. 30 après pancréatectomie
Effet cardio-modérateur très diminué



Même animal

C. - Même excitation du nerf laryngé
25 minutes après injection de vagotomie
Effet cardio-modérateur
devenu à nouveau très net

- 18 h. Excitation du bout central du nerf laryngé: 20".
 E.B.: o. Effet cardio-modérateur encore net.
- 18 h. 30 Excitation du bout central du nerf laryngé: 20".
 E.B.: o. Effet cardio-modérateur très diminué.
 (tracé LII - B).
- 18 h. 40. R.O.C. 24/14; très diminué.
- 18 h. 45. Injection intraveineuse de 5 mg./kg. de vagotonine
 V.S. 9582.
- 19 h. 10. Excitation du bout central du nerf laryngé: 20".
 E.B.: o. Effet cardio-modérateur très net, comparable à ce qu'il était avant la pancréatectomie.
 R.O.C. 22/8; devenu à nouveau positif (tracé LII - C).
-

CHAPITRE III

PREUVES BASÉES

SUR L'ÉTUDE DU RÉFLEXE DE HÉRING

L'étude de l'effet cardio-modérateur de l'excitation faradique du nerf de Hering et de ses modifications a conduit (1) à des résultats et à des conclusions exactement superposables aux résultats et aux conclusions des recherches effectuées à l'aide du R.O.C.

Ces résultats confirment pleinement les faits et les conclusions rapportées, il y a une dizaine d'années, par L. GARRELON, A. LEGRAND, et D. SANTENOISE.

On ne peut formuler à l'égard des recherches ayant utilisé l'excitation du nerf de Hering les objections dont sont justiciables les conclusions reposant sur l'étude du R.O.C.

On sait en effet, que les effets cardio-modérateurs de l'excitation du nerf de Hering sont très comparables entre eux, lorsque l'on emploie certaines précautions.

(1) D. SANTENOISE, Y. PORC'HER et M. VIDACOVITCH. — Démonstration du caractère véritablement hormonal de la vagotonine et de ses propriétés. *C. R. Soc. Biol.*, 1932, t. 112, p. 67.

D. SANTENOISE, C. FRANCK, L. MERKLEN et M. VIDACOVITCH. — Pancréas et réflexe de Hering. *C. R. Soc. Biol.*, 1933, t. 112, p. 262.

Il faut évidemment que l'animal soit convenablement anesthésié, si non l'excitation risque, lors du réveil de l'animal, de ne donner que des effets cardio-modérateurs très diminués, ou même un effet hypertenseur auquel certains auteurs ont un peu hâtivement attribué une signification physiologique (DANIELOPOLU et collaborateurs).

C'est pourquoi les résultats de l'étude des modifications de l'effet cardio-modérateur du réflexe de Héring n'ont de valeur que si l'on s'assure que l'animal est correctement anesthésié. Il suffit de constater que l'excitation électrique du nerf de Héring ne provoque pas d'effet hypertenseur (HEYMANS, TOURNADE, etc.).

Il est indispensable aussi que la respiration soit normale. On connaît, en effet, le rôle joué par la tension du CO^2 du sang tant sur l'excitabilité et le tonus sympathique que sur l'excitabilité des organes végétatifs.

C'est pourquoi il faut aussi éviter une anesthésie trop profonde facile à déceler par l'anormale lenteur du rythme respiratoire, et quelquefois, même par une ébauche de CHEYNE-STOCKES.

Il est donc nécessaire d'éviter, lors des déterminations des effets cardio-modérateurs réflexes du nerf de Héring, toute augmentation, même passagère, de la tension du CO^2 du sang, dont on n'a pas le droit de négliger les effets.

Enfin, les effets réflexes cardio-modérateurs du réflexe de Héring peuvent aussi être modifiés par la

concomitance d'excitation afférente dont les effets réflexes empruntent la même voie finale commune, mais il est aisé, pour des expérimentateurs avertis, d'éviter ces causes d'erreurs.

I

Ablation du pancréas et effet cardio-modérateur du réflexe de Héring

L'ablation du pancréas est suivie plus ou moins rapidement après l'intervention d'une diminution progressive de l'effet cardio-modérateur du réflexe de Héring, ainsi généralement que de l'élévation du seuil de l'excitabilité faradique.

Chez quelques animaux, dont les effets cardio-modérateurs pneumogastriques sont anormalement exagérés, il arrive que l'ablation du pancréas ne soit suivie que très tardivement d'une diminution des effets réflexes de l'excitation du nerf de Héring.

Il semble que cette anomalie, d'ailleurs assez rare, relève essentiellement chez ces animaux d'un phénomène périphérique, car l'étude électro-physiologique permet de constater, après l'ablation du pancréas, un redressement notable des lois de sommation du nerf de Héring, alors même que l'effet cardio-modérateur de l'excitation directe ou réflexe du pneumo-gastrique demeure intense.

Nous n'insistons pas sur ce fait qui est actuellement à l'étude. Il était néanmoins indispensable de le signaler pour l'interprétation de certains résultats en apparence aberrants.

Voici quelques exemples des effets généralement observés à la suite de l'ablation du pancréas :

17 juin 1932. — N° 1123.

Chien ♂ de 7 kg. 500 à jeun depuis 24 heures, en bon état.

8 h. 30. Anesthésie au chloralose.

Inscription de la pression fémorale au moyen d'un kymographe de Ludwig.

9 h. 30. R.O.C. 34/14.

9 h. 45 à 10 h. 15. Préparation du nerf de Héring droit qui est chargé sur une électrode bipolaire pour excitation à la bobine de DU BOIS REYMOND.

10 h. 30. R.O.C. 40/20.

13 h. 40. Excitation du nerf de Héring (30". E.B.: 6). Effet cardio-modérateur net.

R.O.C. rythme avant: 34; arrêt cardiaque de 4".

14 h. 10. Excitation du nerf de Héring (30". E.B.: 6). Effet comparable au précédent.

R.O.C. sans changement.

14 h. 25 à 14 h. 50. Ouverture de l'abdomen; ablation du pancréas.

15 h. R.O.C. nul.

15 h. 30. R.O.C. 29/18.

16 h. 5. Excitation du nerf de Héring (30". E.B.: 6). Effet cardio-modérateur minime.

5 décembre 1932. — N° 1301.

Chien ♂ de 8 kg.

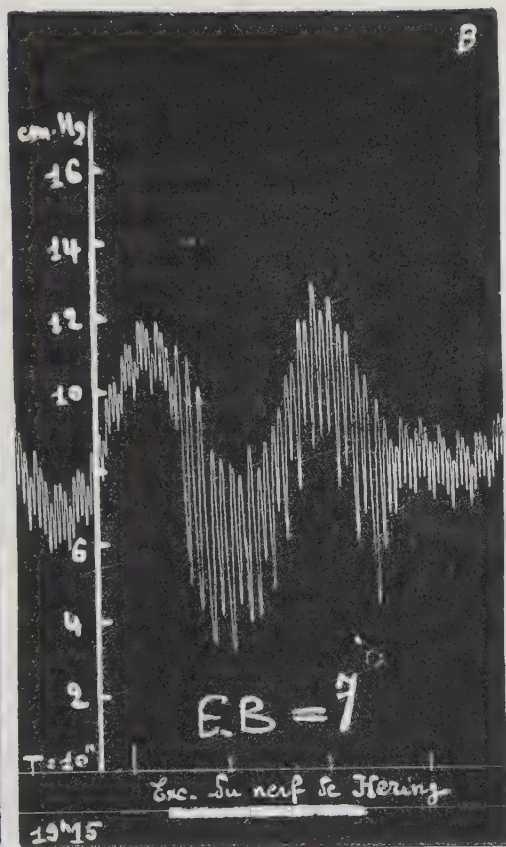
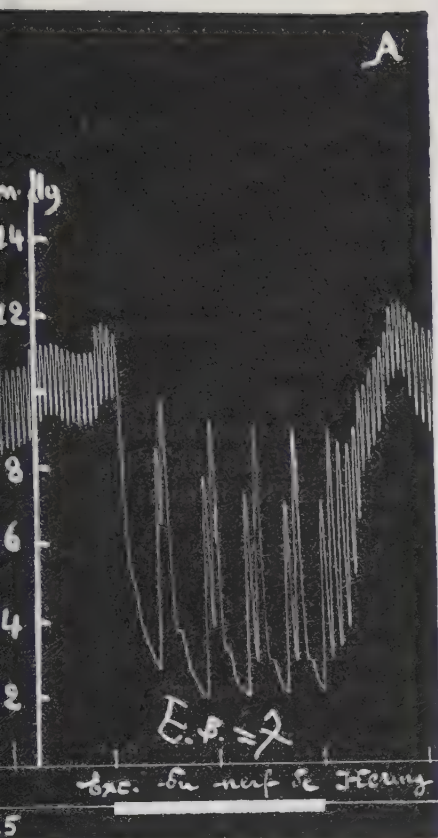
14 h. 30. Anesthésie au chloralose.

15 h. 15 à 16 h. Préparation du nerf de Héring droit que l'on charge sur une électrode bipolaire pour excitation à la bobine de DU BOIS REYMOND.

Inscription de la pression fémorale droite au moyen d'un kymographe de Ludwig.

Pneumographe de Paul Bert.

16 h. 15. R.O.C. 21/14.



É LIII

5 septembre 1932. — N° 1301

Chien ♂ de 8 kg.

A. - Excitation du nerf de Héring
20''. E.B.: 7) avant pancréatectomie
Effet cardio-modérateur net

Même animal

B. - Même excitation du nerf de Héring
après pancréatectomie
Effet cardio-modérateur très diminué

- 16 h. 20. Excitation du nerf de Héring: 20''. E.B.: 9, effet cardio-modérateur déjà marqué. E.B.: 8, effet net. E.B.: 7, effet net (tracé LII - A). E.B.: 6, cardio-modération intense (arrêt cardiaque de 5'').
- 16 h. 35. R.O.C. 22/14.
- 16 h. 40 à 17 h. 20. Ouverture de l'abdomen; ablation du pancréas.
- 17 h. 30. Chloralose: 0 gr. 80.
- 18 h. 45. R.O.C. nul.
- 19 h. Excitation du nerf de Héring: 20''. E.B.: 9, pas d'effet cardio-modérateur. E.B.: 8, pas d'effet cardio-modérateur. E.B.: 7, effet minime très diminué; de même avec E.B.: 6.
- 19 h. 15. Excitation du nerf de Héring: 20''. E.B.: 9, pas d'effet. E.B.: 8. E.B.: 7, effet cardio-modérateur, très peu marqué (tracé LIII - B), n'augmente pas pour des excitations plus intenses (E.B.: 7 et E.-B.: 6).

II

Transfusion du sérum ou du sang provenant d'une veine pancréatique

La transfusion du sang provenant d'une veine pancréatique d'un donneur vagotonique à un animal dépancraté accroît régulièrement l'effet cardio-modérateur de l'excitation faradique du nerf de Héring, et abaisse généralement le seuil de l'excitabilité.

A) L'expérience peut être effectuée en réinjectant, à un récepteur dépancraté, à la seringue de Jubé, du sang prélevé dans une veine pancréatique, ou en réinjectant le sérum provenant de sang efférent du pancréas. Ce procédé est nécessairement employé

lorsqu'on a affaire à un donneur à sang hypercoagulable.

Voici un exemple particulièrement net :

18 novembre 1932. — N° 1289.

Chien ♀ de 10 kg.

14 h. 20. Anesthésie au chloralose.

Pneumographe de Paul Bert.

Inscription de la pression fémorale droite au moyen d'un kymographe de Ludwig.

14 h. 45 à 15 h. 40. Préparation du nerf de Héring gauche que l'on charge sur une électrode bipolaire pour excitation au moyen de la bobine de DU BOIS REYMOND.

16 h. 10. Excitation du nerf de Héring: 20". E.B.: 7. Effet cardio-modérateur très net; arrêt cardiaque de 17" (tracé LIV - A).

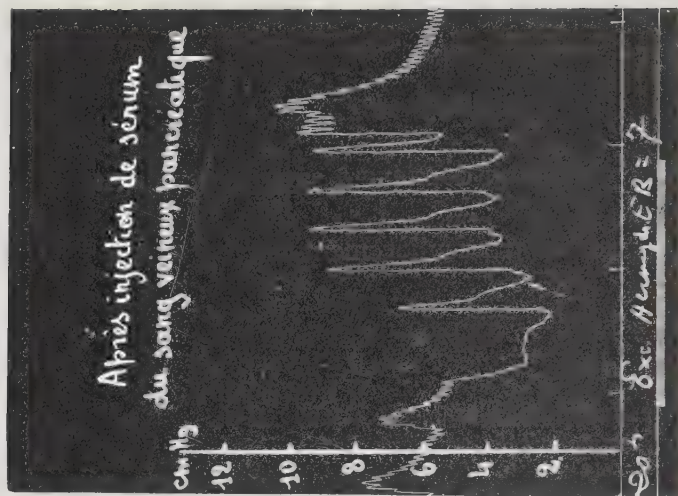
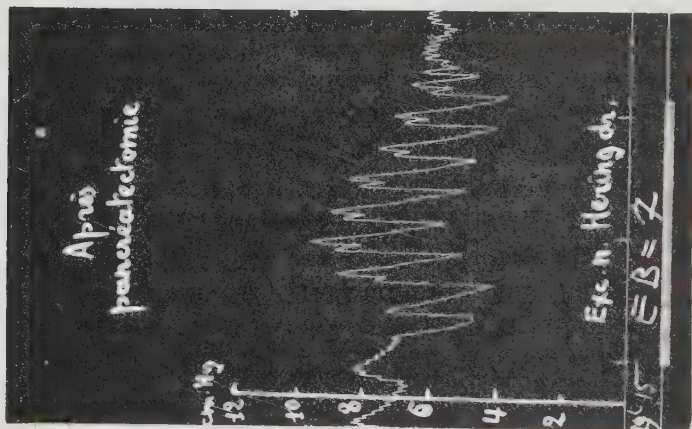
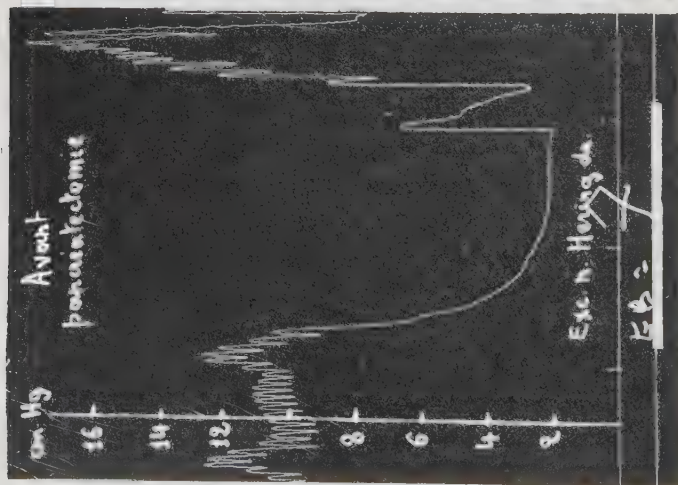
17 h. à 17 h. 45. Ouverture de l'abdomen. On recueille du sang issu de la veine pancréatique, puis on pratique l'ablation du pancréas.

18 h. 50. Chloralose: 0 gr. 50.

19 h. 15. Excitation du nerf de Héring: 20". E.B.: 7. Effet cardio-modérateur très diminué (tracé LIV - B).

19 h. 40. Injection intraveineuse de 30 cc. de sérum sanguin provenant du sang prélevé à 17 h. 45 dans la veine pancréatique avant ablation du pancréas.

20 h. Excitation du nerf de Héring: 20". E.B.: 7. Effet cardio-modérateur marqué, arrêt cardiaque de 5". (tracé LIV - C).



TRACÉ LIV

18 novembre 1932. — N° 1239

Chien ♀ de 10 kg.

Excitation du nerf de Héring

(20'', E.B. : 7) avant pancréatectomie

Effet cardio-modérateur intense

Même animal

B. - Même excitation du nerf de Héring

après pancréatectomie

Effet cardio-modérateur

considérablement diminué

Même animal

C. - Même excitation du nerf de Héring

après injection de 30 cc. de sérum

provenant du sang prélevé dans la

veine pancréatique avant ablation du

pancréas : Effet cardio-modérateur

réapparu.

B) ANASTOMOSE PANCRÉATICO-JUGULAIRE
ET EFFET CARDIO-MODÉRATEUR
DE L'EXCITATION FARADIQUE DU NERF DE HÉRING

La démonstration est plus élégante lorsque la transfusion est effectuée par anastomose vasculaire.

De même que pour l'effet cardio-modérateur de la compression des globes oculaires, il a été démontré que l'anastomose pancréatico jugulaire effectuée entre un donneur vagotonique et un animal dépancraté est suivie de l'accroissement de l'effet cardio-modérateur de l'excitation faradique du nerf de Héring, ainsi que souvent de l'abaissement du seuil de l'excitabilité.

L'expérience est particulièrement nette lorsqu'on s'adresse à un donneur jeune et vigoureux.

Signalons que l'administration de secrétine chez les donneurs est suivie chez les récepteurs de l'accroissement des effets réflexes vagues.

Il est bon, lorsque les animaux ne sont pas de même groupe d'attendre la fin de la phase de choc que l'on observe quelquefois avant de pratiquer de nouvelles mesures, le choc étant souvent accompagné d'une diminution d'efficacité de l'excitation réflexe dont le mécanisme est d'ailleurs encore indéterminé.

Voici une expérience particulièrement nette :

10 décembre 1932. — N° 1303.

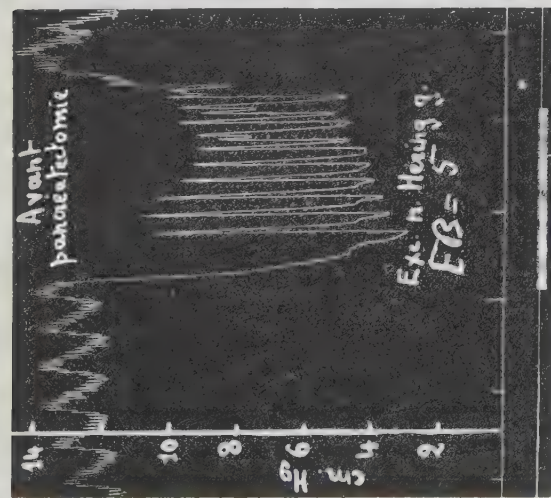
Chien ♂ de 5 kg. 700.

15 h. Anesthésie au chloralose.

Pneumographe de Paul Bert.

Inscription de la pression fémorale droite au moyen d'un kymographe de Ludwig.

- 15 h. 15 à 15 h. 45. Préparation du nerf de Héring droit que l'on charge sur une électrode bipolaire pour excitation au moyen de la bobine de DU BOIS REYMOND.
- 16 h. R.O.C. rythme avant: 29; arrêt cardiaque de 6".
- 16 h. 25. R.O.C. rythme avant: 26; arrêt cardiaque de 12". Excitation du nerf de Héring: 20". E.B.: 5. Effet cardio-modérateur très net (tracé LV - A).
- 16 h. 40 à 17 h. 20. Ouverture de l'abdomen; ablation du pancréas.
- 17 h. 40. R.O.C. nul.
Excitation du nerf de Héring: 20". E.B.: 5. Effet cardio-modérateur très diminué (tracé LV - B).
- 18 h. R.O.C. nul.
- 19 h. 30 à 20 h. 15. Anastomose pancréatico-jugulaire; anastomose de la veine jugulaire du chien avec la veine pancréatique d'un chien donneur: (chien ♀. 13 kg., chloralosé. à 18 h. 30. très vagotonique. R.O.C. rythme avant: 30; arrêt cardiaque de 14").
- 21 h. 15. R.O.C. rythme avant: 27; arrêt cardiaque de 5"; le R.O.C. est à nouveau très marqué.
- 21 h. 20. Excitation du nerf de Héring: 20". E.B.: 5. Effet cardio-modérateur intense; arrêt cardiaque de 17". R.O.C. rythme avant: 26; arrêt cardiaque de 10". (tracé LV - C).

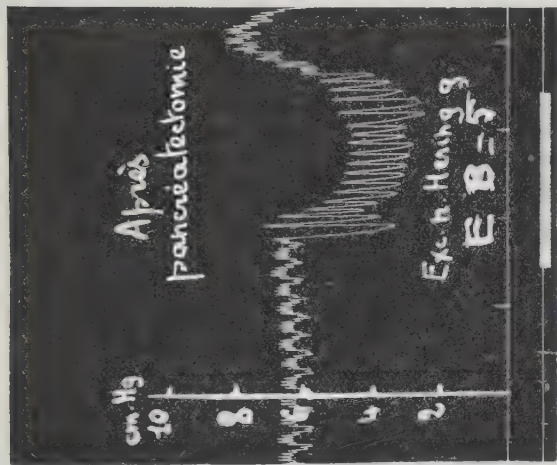


TRACÉ LV

10 décembre 1932. — N° 1303

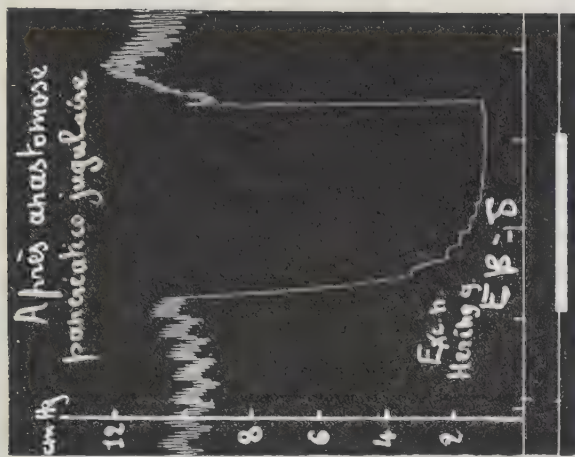
Chien ♂ de 5,700 kg.

A. - Excitation du nerf de Héring
(20'', E.B.: 5) avant pancréatectomie
Effet cardio-modérateur net



Même animal

B. - Même excitation du nerf de Héring
après pancréatectomie
Effet cardio-modérateur très diminué



Même animal

C. - Même excitation du nerf de Héring
après anastomose pancréatico-jugulaire
Effet cardio-modérateur considérable

III

Transfusion de sang carotidien et effets cardio-modérateurs du réflexe de Héring

La transfusion du sang carotidien d'un donneur non dépancraté et vagotonique à un animal dépancraté est suivie d'un accroissement notable des effets cardio-modérateurs de l'excitation du nerf de Héring.

Cette expérience montre, une fois de plus, que la substance vagotonisante secrétée par le pancréas passe bien dans le sang artériel qui irrigue les centres pneumogastriques.

D'ailleurs, la transfusion de sang carotidien provenant d'un donneur dépancraté est inefficace.

Voici un exemple de transfusion de sang carotidien d'un animal non dépancraté à un animal dépancraté :

21 novembre 1932. — N° 1292.

Chien ♀ de 5,500 kg.

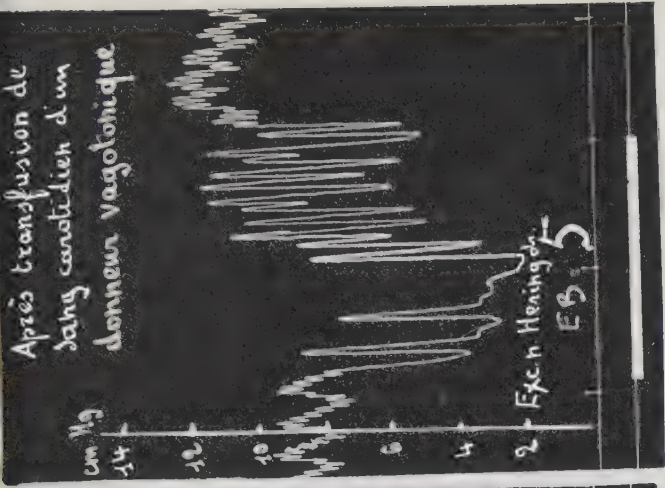
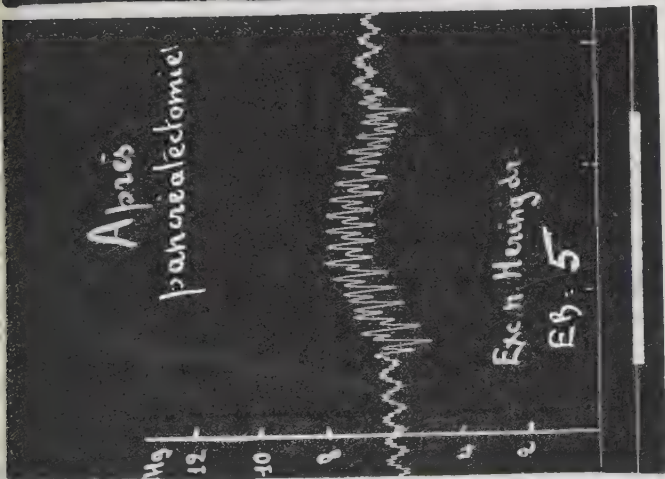
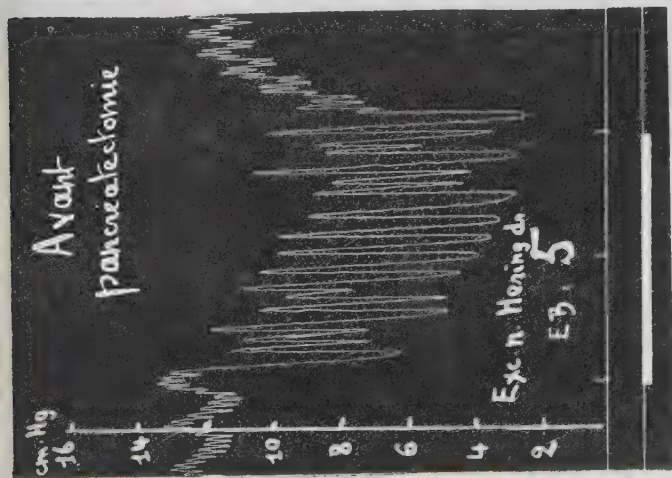
15 h. 20. Anesthésie au chloralose.

Pneumographe de Paul Bert.

Inscription de la pression fémorale droite au moyen d'un kymographe de Ludwig.

15 h. 45 à 16 h. 15. Préparation du nerf de Héring droit que l'on charge sur un excitateur double pour excitation au moyen de la bobine de DU BOIS REYMOND.

16 h. 25. R.O.C rythme avant : 22 ; arrêt cardiaque de 14".



TRACÉ LVI

21 novembre 1932. — N° 1292

Chien ♀ de 5,500 kg.

A. - Excitation du nerf de Héring

(20". E.B. : 5)

Effet cardio-modérateur net

Même animal

B. - Même excitation du nerf de Héring

après pancréatectomie

Effet cardio-modérateur très diminué

Même animal

C. - Même excitation du nerf de Héring

après transfusion de 25 cc. de sang

carotidien provenant d'un donneur

vagotonique : Effet cardio-modérateur

très augmenté.

- 17 h. 30. Excitation du nerf de Héring: 20''. E.B.: 8. Effet cardio-modérateur peu marqué.
- 17 h. 50. Chloralose: 0 gr. 25.
- 18 h. Excitation du nerf de Héring: 20''. E.B.: 5. Effet cardio-modérateur très net (tracé LVI - A).
- 18 h. 30 à 19 h. Ouverture de l'abdomen; ablation du pancréas.
Chloralose: 0 gr. 40.
- 19 h. 35. R.O.C. fortement diminué
- 20 h. 10. Excitation du nerf de Héring: 20''. E.B.: 5. Effet cardio-modérateur infime (tracé LVI - B).
- 20 h. 25. Injection intraveineuse de 25 cc. de sang carotidien provenant d'un donneur vagotonique.
- 20 h. 30. Excitation du nerf de Héring: 20''. E.B.: 5. Effet cardio-modérateur très net, comparable à ce qu'il était avant pancréatectomie (tracé LVI - C).

IV

Insuline et réflexe de Héring

L'administration d'insuline n'est jamais suivie, tant chez le chien normal que chez le chien dépancréaté, de l'augmentation de l'effet cardio-modérateur de l'excitation faradique du nerf de Héring (pour une excitation identique, ainsi que l'on peut s'en rendre compte par l'examen des exemples suivants:

A) ACTION DE L'INSULINE SUR LE RÉFLEXE DE HÉRING CHEZ LE CHIEN NORMAL

23 juillet 1932. — N° 1154.

Chien ♂ de 21 kg.

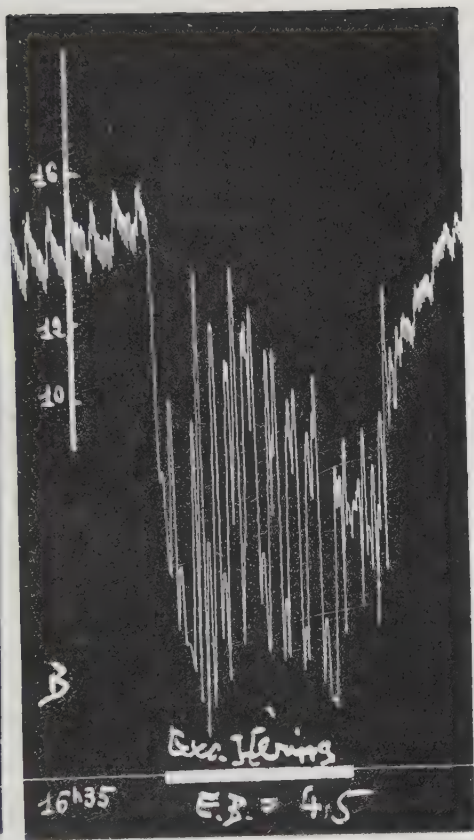
11 h. 15. Anesthésie au chloralose.

Inscription de la pression fémorale droite au moyen d'un kymographe de Ludwig.



cé LVII

25 juillet 1932. — N° 1154
Chien ♂ de 21 kg.
A. - Excitation du nerf de Héring
avant insuline



Même animal
B. - Même excitation du nerf de Héring
30 minutes après injection
de 1 unité/kg. d'insuline
Effet cardio-modérateur diminué

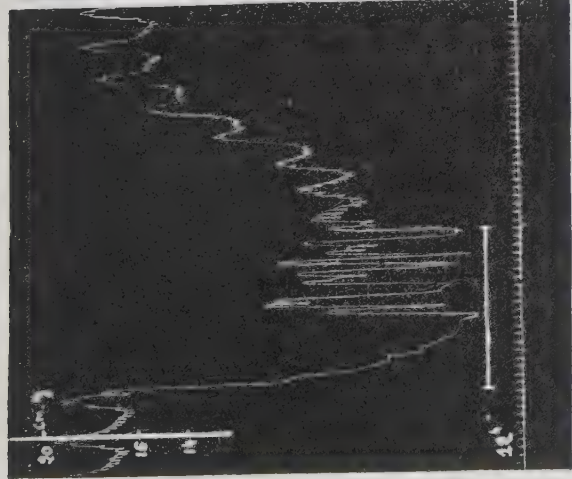
- 11 h. 50 à 12 h. 20. Préparation du nerf de Héring droit que l'on charge sur une électrode bipolaire pour excitation à la bobine de DU BOIS REYMOND.
- 14 h. 15. Chloralose: 1 gr.
- 15 h. 35. Excitation du nerf de Héring: 25". E.B.: 4,5.
(tracé LVII - A). Effet cardio-modérateur très marqué.
- 15 h. 40. R.O.C. 24/9; pas d'arrêt cardiaque net.
- 16 h. Injection intraveineuse de 1 unité par kg. d'endopancrine.
- 16 h. 15. R.O.C. 25/10; sans modification.
- 16 h. 35. Excitation du nerf de Héring: 25". E.B.: 4,5.
Effet cardio-modérateur diminué (tracé LVII -B).
- 17 h. 20. R.O.C. 23/10.
- 17 h. 55. Excitation du nerf de Héring: 25". E.B.: 4,5.
Sans modification.
- 18 h. R.O.C. 24/12; légère diminution.

B) ACTION DE L'INSULINE
SUR LE RÉFLEXE DE HÉRING
CHEZ LE CHIEN DÉPANCRÉATÉ

1^{er} décembre 1934. — N° 1681.

Chien ♂ de 15,900 kg.

- 9 h. 55. Anesthésie au chloralose.
Inscription de la pression carotidienne gauche au moyen d'un kymographe de Ludwig.
- 11 h. à 11 h. 30. Préparation du nerf de Héring droit sous lequel est placée une électrode négative: l'électrode positive est placée sous la carotide primitive.
Nous relatons d'autre part le protocole d'étude électro-physiologique du nerf.
- 12 h. Excitation du nerf de Héring: 20"; intensité: 30 volts; capacité rhéobasique. Effet cardio-modérateur très net; arrêt cardiaque de 7".



TRACÉ LVIII

1^{er} décembre 1934. — N° 1681

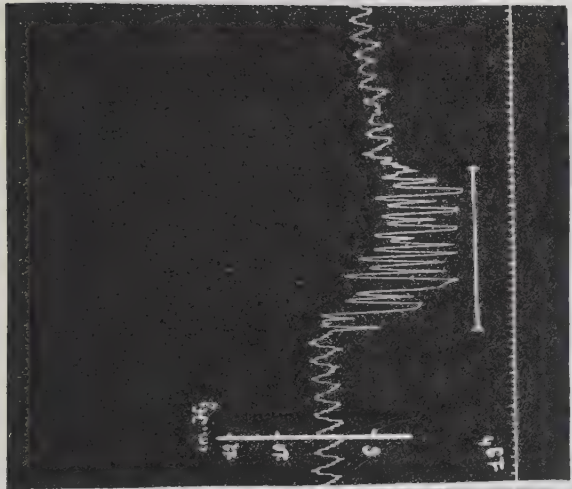
Chien ♂ de 15,900 kg.

A. - Excitation du nerf de Héring 20"

Intensité : 30 volts

Capacité rhéobasique

Effet cardio-modérateur très net

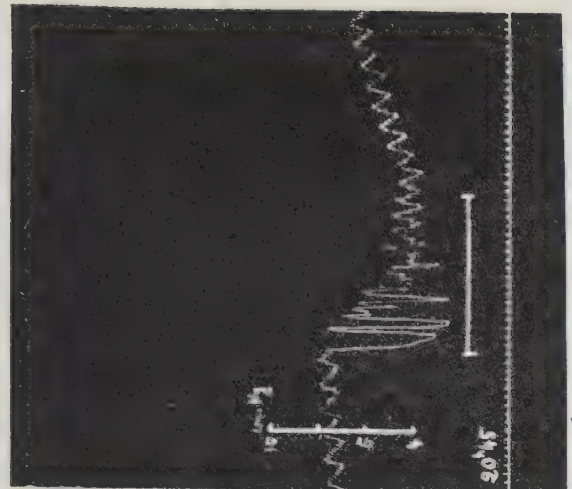


Même animal

B. - Même excitation du nerf de Héring

5 h. 45 après ablation du pancréas

Effet cardio-modérateur très diminué



Même animal

C. - Même excitation du nerf de Héring

1 heure après injection

de 1 unité/kg. d'insuline

L'effet cardio-modérateur

n'a pas augmenté

- 12 h. 45 à 13 h. 15. Ouverture de l'abdomen; ablation du pancréas.
- 19 h. Excitation du nerf de Héring: 20"; intensité: 30 volts; capacité rhéobasique. Effet cardio-modérateur très diminué.
- 19 h. 45. Injection intraveineuse de 1 unité/kg. d'insuline P. 15.
- 20 h. 45. Excitation du nerf de Héring: 20"; intensité: 30 volts; capacité rhéobasique. L'effet cardio-modérateur n'a pas augmenté.

V

Action de la vagotonine sur le réflexe de Héring chez l'animal dépancréaté

Par contre, l'action de la vagotonine sur l'effet cardio-modérateur du réflexe de Héring est particulièrement net ainsi que l'on peut s'en convaincre par l'examen de l'exemple suivant :

21 décembre 1932. — N° 1308.

Chien ♂ de 13,300 kg.

14 h. 35. Anesthésie au chloralose.

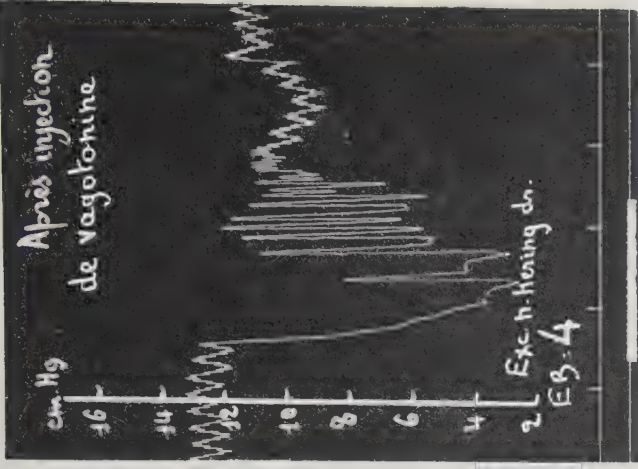
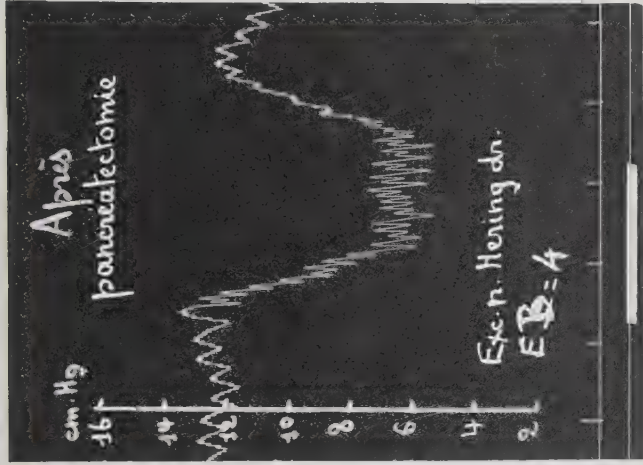
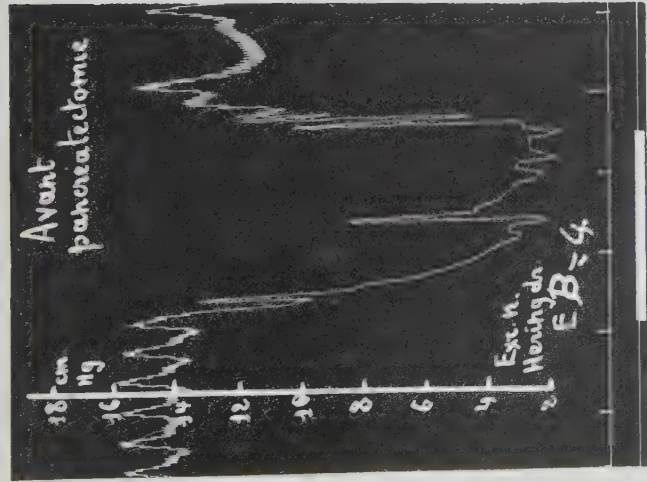
Pneumographe de Paul Bert.

Inscription de la pression fémorale au moyen d'un kymographe de Ludwig.

14 h. 45 à 15 h. 20. Préparation du nerf de Héring droit que l'on charge sur un excitateur double pour excitation à la bobine de DU BOIS REYMOND.

16 h. R.O.C. rythme avant: 28; arrêt cardiaque de 30".

16 h. 50. Excitation du nerf de Héring: 20". E.B.: 4. Effet cardio-modérateur très marqué; arrêt cardiaque de 10".



TRACÉ LIX

21 décembre 1932. — N° 1308
Chien de 13,300 kg.

A. - Excitation du nerf de Héring
20". E.B. : 4

Effet cardio-modérateur intense

Même animal

B. - Même excitation du nerf de Héring
après pancréatectomie
Effet cardio-modérateur très diminué

Même animal

C. - Même excitation du nerf de Héring
après injection de 1/4 mg./kg.
de vagotonine

Effet cardio-modérateur très augmenté

- 17 h. à 17 h. 45. Ouverture de l'abdomen; ablation du pancréas.
- 18 h. R.O.C. 37/15; très diminué.
- 19 h. Excitation du nerf de Héring: 20". E.B.: 4. Effet cardio-modérateur très diminué.
- 19 h. 40. Injection intraveineuse de 1/4 mg./kg. de vagotonine V.S. 2682.
- 19 h. 50. Excitation du nerf de Héring: 20". E.B.: 4. Effet cardio-modérateur très augmenté par rapport à celui obtenu après pancréatectomie, comparable à celui du début de l'expérience.
- 20 h. 15. R.O.C. rythme avant: 32; arrêt cardiaque de 11".
-

CHAPITRE IV

PREUVES BASÉES SUR L'ÉTUDE ÉLECTROPHYSIOLOGIQUE DU RÉFLEXE DE HÉRING

Les faits précédemment rapportés établissent sur un grand nombre de preuves le caractère physiologique de la sécrétion interne pancréatique régulatrice de l'activité réflexe vagale.

Les modes de démonstration utilisés par D. SANTENOISE et ses collaborateurs sont identiques ou inspirés de méthodes semblables à celles qui ont établi le caractère physiologique de l'adrénaline et de l'insuline.

Toutefois, comme l'action de la vagotonine semble porter essentiellement sur l'excitabilité réflexe vagale, D. SANTENOISE, L. MERKLEN, Y. PORC'HER et M. VIDACOVITCH, ont estimé indispensable de compléter ces recherches par l'étude des modifications des lois de sommation du nerf de Hering consécutives à l'ablation du pancréas, à la transfusion chez l'animal dépancraté, soit de sang veineux pancréatique, soit de sang carotidien ainsi que l'administration de vagotonine à des animaux dépancratés.

Ces expériences ont donné des résultats extrêmement nets, apportant la démonstration cruciale, non seulement du caractère hormonal de la vagotonine, mais encore de la localisation (pour ce qui concerne l'excitabilité réflexe vagale, tout au moins) de son action sur les centres réflexes pneumogastriques.

Il paraît difficile, après ces recherches, de nier le caractère hormonal de la vagotonine, ou de discuter la réalité de son rôle dans la régulation de l'excitabilité réflexe vagale.

I

Ablation du pancréas et lois de sommation du nerf de Héring

L'ablation du pancréas est suivie, ainsi qu'on pourra s'en rendre compte par la lecture des protocoles suivants, d'un redressement très net tant de la loi des intervalles que de la loi des nombres du nerf de Héring. Le fait, établi par D. SANTENOISE, L. MERKLEN, PORC'HER et M. VIDACOVITCH (1) a été confirmé par V. BONNET et A. RICHARD.

On pourra se rendre compte par la lecture des protocoles et l'examen des courbes que, par contre, les lois de sommation de l'appareil pneumogastrique-cœur, ou bien varient peu, ou bien s'aplatissent.

De plus, dans la majorité des expériences on ne relève pas, au moins dans une première phase, de mo-

(1) D. SANTENOISE, L. MERKLEN, Y. PORC'HER et M. VIDACOVITCH.
— Pancréas et régulation de l'excitabilité des centres pneumogastriques (étude électrophysiologique). *C. R. Soc. Biol.*, 1933, CXII, p. 265.

difications notables tant de la chronaxie du nerf de Héring que de la chronaxie du nerf pneumogastrique.

Or, le redressement des lois apparaît assez rapidement.

Les caractères du phénomène permettent de conclure que les redressements des lois de sommation du nerf de Héring, à la suite de la pancréatectomie sont la conséquence de modifications de l'activité fonctionnelle du centre réflexe.

21 août 1932. — N° 1415.

Chien ♂ de 7 kg.

10 h. Anesthésie au chloralose.

Préparation du nerf de Héring droit, du nerf pneumogastrique droit que l'on charge sur des fils d'argent chlorurés (électrode négative). L'électrode positive est formée par une plaque d'argent insérée dans les muscles du cou.

Inscription de la pression fémorale droite.

10 h. 50. Nerf de Héring.

Chronaxie: Rh. = 15v; cap. ch. = 0,3mf; Rh. = 15v; chronaxie = 1510.

Loi des nombre: $\varepsilon = 1/8$; $C\omega = 0$ mf 3.

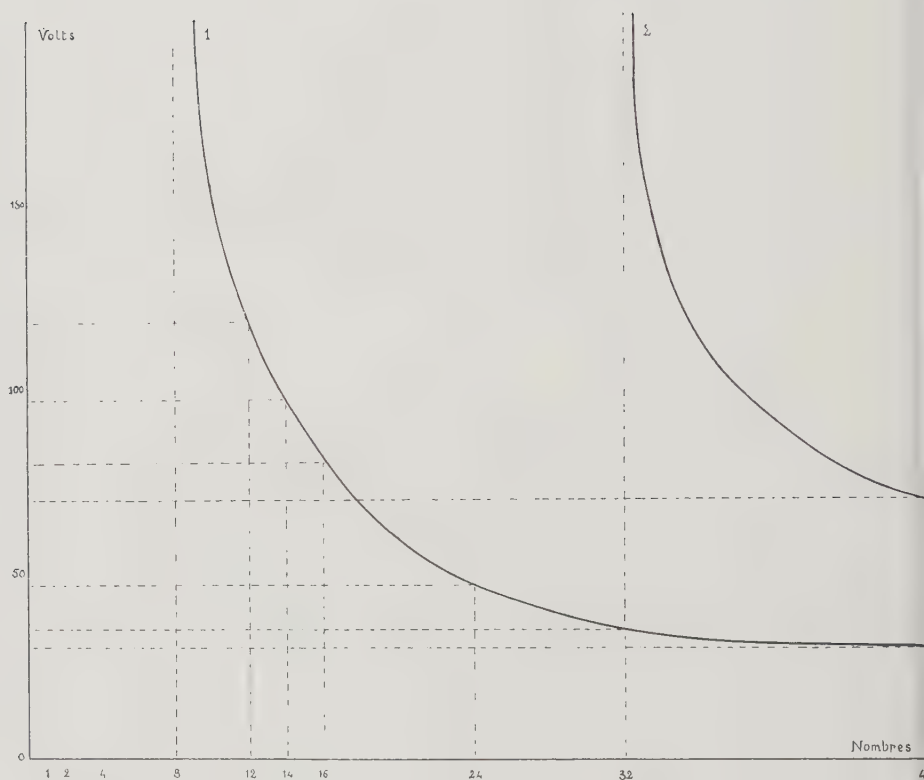
Nombres	80	48	32	16	8
Voltages	30	30	35	80	> 200

11 h. 40. Pneumogastrique.

Chronaxie: Rh. = 40v; cap. ch. = 0,3mf; Rh. = 40v; chronaxie = 1510.

Loi des nombres: $\varepsilon = 1/8$; $C\omega = 0,3$ mf.

Nombres	80	48	32	16	8	3	1
Voltages	80	80	85	170	/	/	> 200



TRACÉ LX

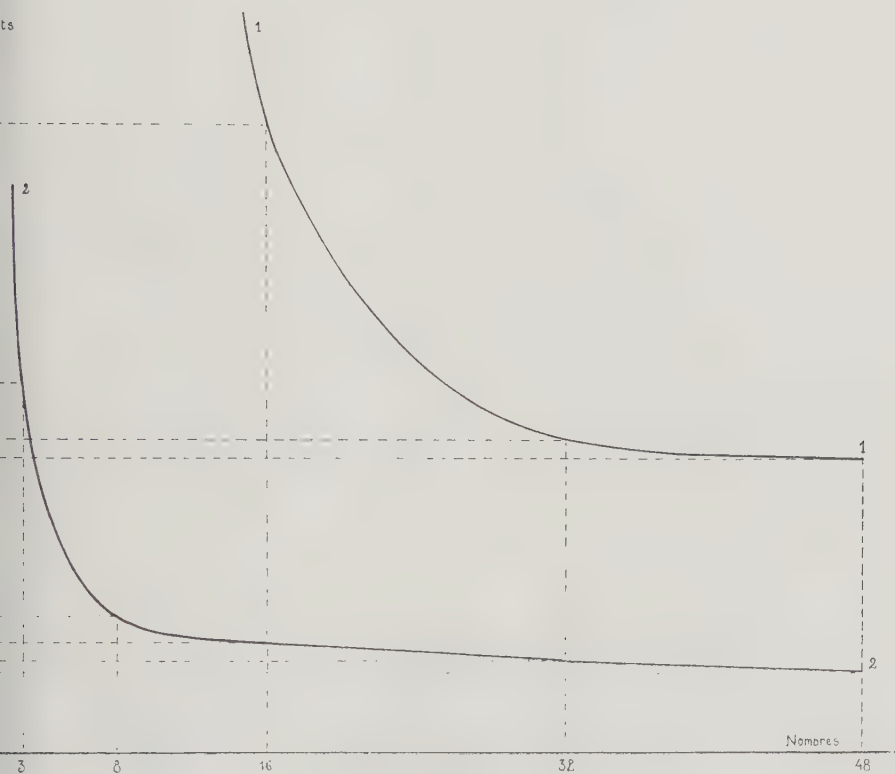
21 août 1932. — N° 1415

Chien ♂ de 7 kg.

Nerf de Héring

Loi des nombres: 1, avant pancréatectomie

2, 4 heures après pancréatectomie



TRACÉ LXI
Même animal
Nerf pneumogastrique
Loi des nombres: 1, avant pancréatectomie
2, 4 h. 35 après pancréatectomie

12 h. 25 à 12 h. 40. Ouverture de l'abdomen; ablation du pancréas.

16 h. 40. Nerf de Héring.

Chronaxie: Rh. = 30v; cap. ch. = 0,15mf; Rh. = 30v; chronaxie = 0,55.

Loi des nombres: $\epsilon = 1/8$; $C\omega = 0,15mf$.

Nombres	80	48	32	16	8
---------	----	----	----	----	---

Voltages	60	70	200	/	/
----------	----	----	-----	---	---

17 h. 15. Pneumogastrique.

Chronaxie: Rh. = 10v; cap. ch. = 0,1mf.; Rh. = 10v; chronaxie = 0,37.

Loi des nombres: $\epsilon = 1/8$; $C\omega = 0,1mf$.

Nombres	80	48	32	16	8	3	1
---------	----	----	----	----	---	---	---

Voltages	20	22	25	30	37	100	/
----------	----	----	----	----	----	-----	---

3 novembre 1932. — N° 1277.

Chien ♀ de 17 kg.

12 h. 15. Anesthésie au chloralose.

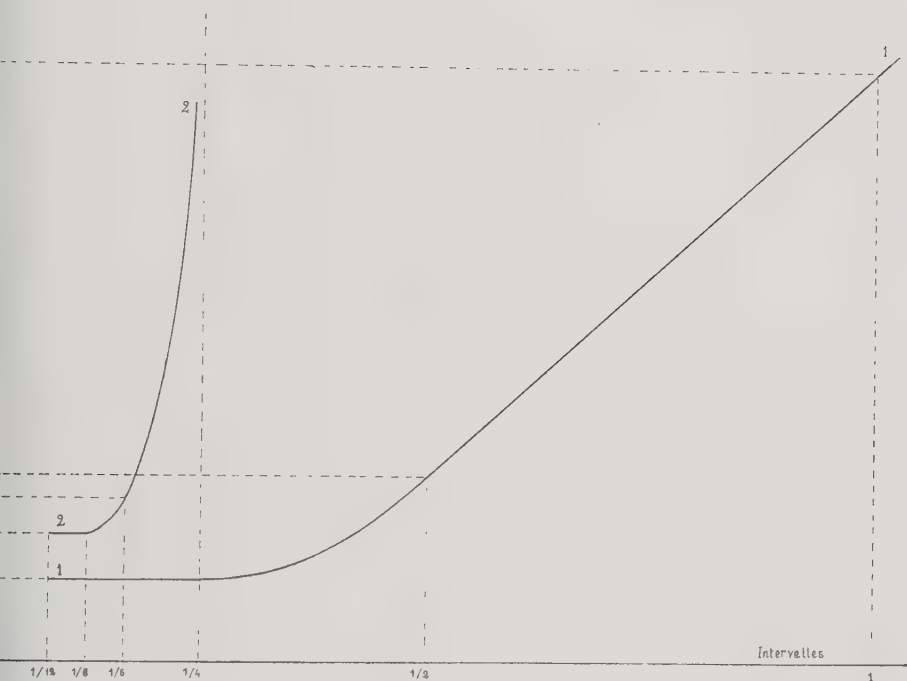
12 h. 35 à 13 h. Préparation du nerf de Héring droit: le nerf est chargé sur un fil d'argent chloruré (électrode négative); l'électrode positive est constituée par une plaque d'argent insérée dans les muscles de la région du cou.

Inscription de la pression fémorale droite au moyen d'un kymographe de Ludwig.

13 h. 35. Nerf de Héring.

Chronaxie: Rh. = 11v; capacité chronaxique = 0,2 mf.; chronaxie = 0,75.

Loi des intervalles: t. = 4"; $c\omega = 4mf$; R. = $10^4\omega$ (nerf shunté).



TRACÉ LXII

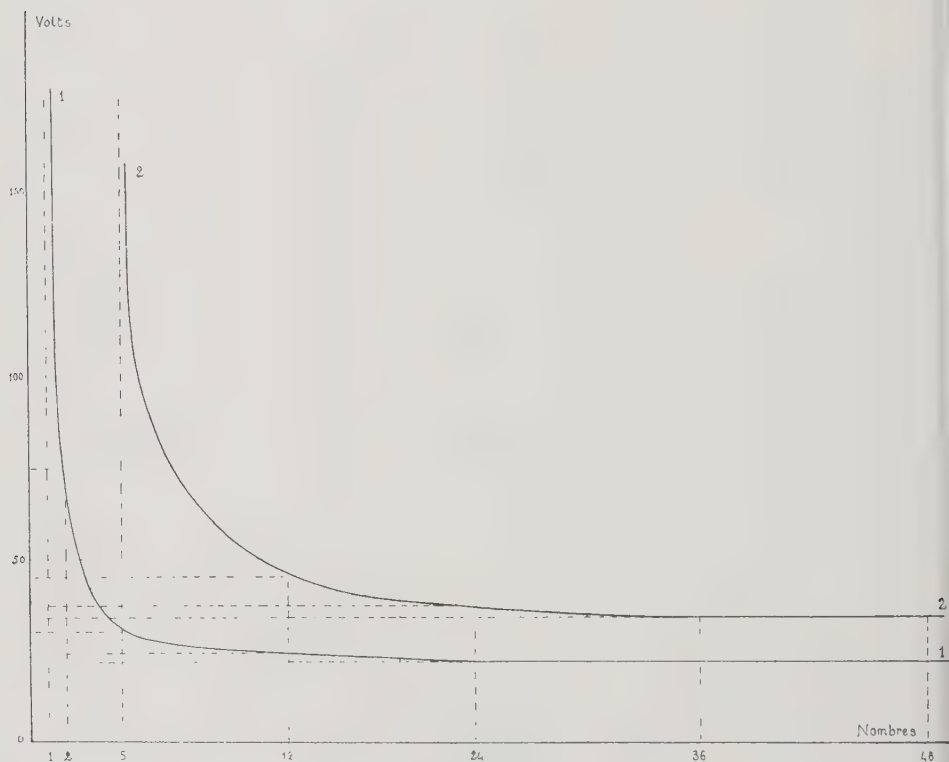
3 novembre 1932. — N° 1277

Chien ♀ de 17 kg.

Nerf de Héring

Loi des intervalles: 1, avant pancréatectomie

2, 1 h. 15 après pancréatectomie



TRACÉ LXIII
 Même animal
 Nerf de Héring
 Loi des nombres: 1, avant pancreatectomie
 2, 1 h. 15 après pancreatectomie

Loi des intervalles:

Intervalles.	$1/12$	$1/8$	$1/6$	$1/4$	$1/2$	1
Voltages ..	22	22	22	22	50	> 100

Loi des nombres: $\epsilon = 1/12$; $c\omega = 4$ mf; $R = 10^4\omega$.

Nombres ..	48	36	24	12	5	2	1
Voltages ...	22	22	22	26	30	75	> 200

14 h. 15 à 15 h. 15. Ouverture de l'abdomen; ablation du pancréas.

Nerf de Héring.

Chronaxie: Rh. = 34v; cap. chronaxique = 0,4 mf.; chronaxie = 1550.

Loi des intervalles: $t = 4''$; $c = 4$ mf; $R = 10^4\omega$ (nerf shunté).

Intervalles .	$1/12$	$1/8$	$1/6$	$1/4$	$1/2$	1
Voltages ...	34	34	45	> 100	/	/

Loi des nombres: $\epsilon = 1/12$; $c = 4$ mf.; $R = 10^4\omega$.

Nombres	48	36	24	12	5	2	1
Voltages	34	34	38	45	> 100	/	/

14 octobre 1932. — N° 1246.

Chien ♀ de 9 kg.

9 h. 40. Anesthésie au chloralose.

Préparation du nerf de Héring droit, du nerf pneumogastrique que l'on charge sur deux fils d'argent chlorurés (électrode négative). L'électrode positive est une plaque d'argent insérée dans les muscles du cou.

Inscription de la pression fémorale droite au moyen d'un kymographe de Ludwig.

11 h. 35. Nerf de Héring.

Chronaxie: Rh. = 10v; cap. ch. = 0,2 mf.;
chronaxie = 0,075.

Loi des nombres: $\epsilon = 1/12$; $c\omega = 4$ mf.

Nombres	48	36	24	12	5	2	1
Voltages	10	10	10	11	/	15	> 200

Nerf pneumogastrique.

Chronaxie: Rh. = 12v; cap. ch. = 0,06 mf.;
chronaxie = 2,020.

Loi des nombres:

Nombres	48	36	24	12	5	2	1
Voltages	12	12	/	13	15	50	200

12 h. 30 à 13 h. Ouverture de l'abdomen; ablation du pancréas.

14 h. 45. Nerf de Héring.

Chronaxie: Rh. = 25v; cap. ch. = 0,3 mf.;
chronaxie = 1,010.

Loi des nombres: $\epsilon = 1/12$; $c\omega = 4$ mf.

Nombres	48	36	24	12	5	2	1
Voltages	25	25	35	45	> 200	/	/

16 h. Nerf pneumogastrique.

Chronaxie: Rh. = 9v; cap. ch. = 0,06 mf.;
chron. 2,020.

Loi des nombres: $\epsilon = 1/12$; $c\omega = 4$ mf.

Nombres	48	36	24	12	5	2	1
Voltages	9	/	/	10	12	15	100

II

Transfusion de sang ou de sérum provenant d'une veine pancréatique et lois de sommation du nerf de Héring

Inversement, la transfusion à un animal dépancraté soit de sang, soit de sérum provenant d'une veine efférente du pancréas, est suivie de l'aplatissement de la loi des nombres et de la loi des intervalles, ainsi que le montre l'exemple suivant :

5 novembre 1932. — N° 1278.

Chien ♀ de 20 kg.

12 h. 20. Anesthésie au chloralose.

Préparation du nerf de Héring droit que l'on place sur un fil d'argent chloruré (électrode négative); l'électrode positive est une plaque d'argent insérée dans les muscles du cou.

Inscription de la pression fémorale droite au moyen d'un kymographe de Ludwig.

14 h. Nerf de Héring.

Loi des intervalles: $C_{\omega} = 4 \text{ mf.}; R = 10^4 \omega$ (nerf shunté).

Intervalles .	$1/12$	$1/8$	$1/6$	$1/4$	$1/3$	$1/2$
Voltages ..	12	/	/	14	30	> 75

Loi des nombres: $\epsilon = 1/12; c_{\omega} = 4 \text{ mf.}; R = 10^4 \omega$ (nerf shunté).

Nombres	48	36	24	12	5	2
Voltages	25	25	25	25	> 60	/

14 h. 55 à 15 h. 50. Ouverture de l'abdomen; ablation du pancréas.

16 h. 10. Nerf de Héring.

Loi des intervalles: $C_{\omega} = 4 \text{ mf.}; R = 10^4 \omega$
(nerf shunté).

Intervalles .	1/12	1/8	1/6	1/4	1/3	1/2
Voltages ..	52	52	52	> 75	/	/

Loi des nombres: $\varepsilon = 1/12; c_{\omega} = 4 \text{ mf.}; R = 10^4 \omega$ (nerf shunté).

Nombres	48	36	24	12	5	2
Voltages	49	49	> 60	/	/	/

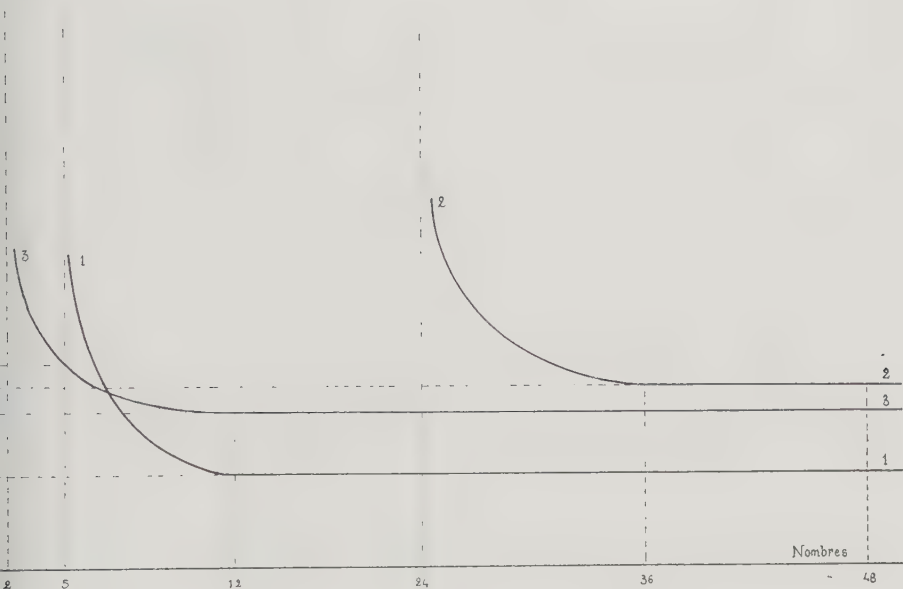
16 h. 35. Injection intraveineuse de 40 cc. de sérum provenant de sang de la veine pancréatique, prélevé avant ablation du pancréas.

16 h. 45. Loi des intervalles: $C_{\omega} = 4 \text{ mf.}; R = 10^4 \omega$ (nerf shunté).

Intervalles .	1/12	1/8	1/6	1/4	1/3	1/2
Voltages ..	45	45	45	52	75	> 75

Loi des nombres: $\varepsilon = 1/12; c_{\omega} = 4 \text{ mf.}; R = 10^4 \omega$ (nerf shunté).

Nombres	48	36	24	12	5	2
Voltages	42	42	42	42	56	> 60



TRACÉ LXIV

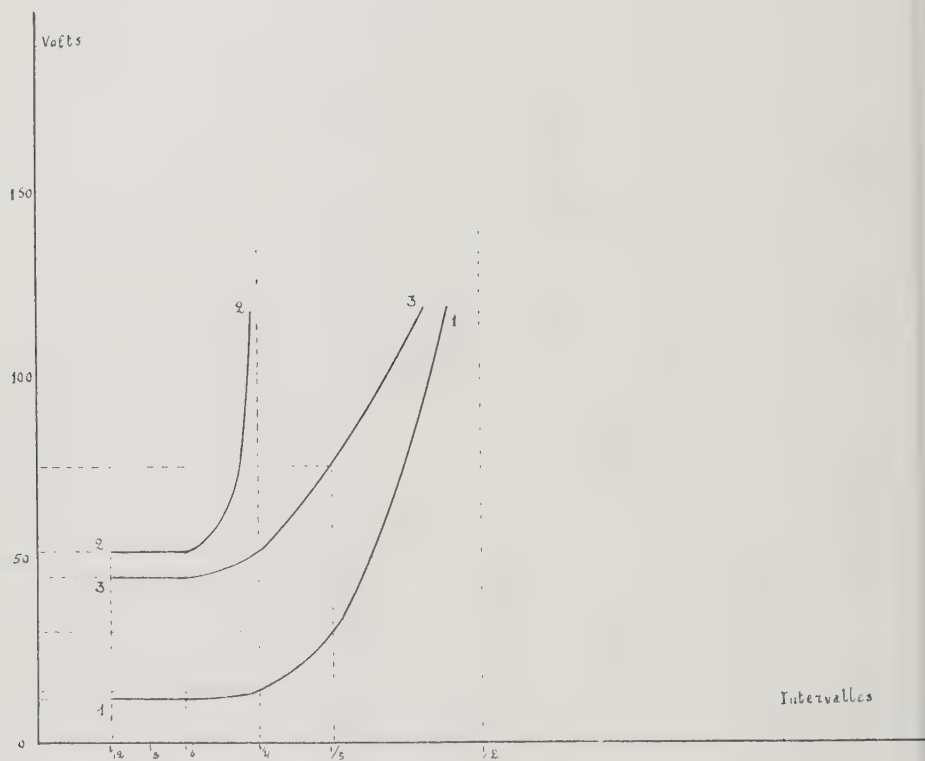
5 novembre 1932. — N° 1278

Chien ♀ de 20 kg.

Nerf de Héring

Loi des nombres: 1, avant pancréatectomie

2, 20' après pancréatectomie; 3, 10' après injection de sérum de sang de la veine pancréatique, prélevé avant ablation du pancréas



TRACÉ LXV
Même animal
Nerf de Héring

Loi des intervalles: 1, avant pancréatectomie
2, 20' après pancréatectomie; 3, 10' après injection de sérum de sang
de la veine pancréatique, prélevé avant ablation du pancréas

III

Anastomose pancréatico-jugulaire et lois de sommation du nerf de Héring

L'anastomose pancréatico-jugulaire entre un donneur vagotonique et un récepteur dépancraté est suivie de l'aplatissement de la loi des nombres et de la loi des intervalles chez l'animal dépancraté, c'est-à-dire, d'effets inverses de ceux provoqués, par la pancréatectomie.

17 janvier 1933. — N° 1320.

Chien ♀ de 6,500 kg.

10 h. 40. Anesthésie au chloralose.

11 h. 10 à 11 h. 45. Préparation du nerf de Héring droit que l'on charge sur un fil d'argent chloruré (électrode négative). L'électrode positive est une plaque d'argent insérée dans les muscles du cou. Inscription de la pression fémorale droite au moyen d'un kymographe de Ludwig.

12 h. 25. Nerf de Héring.

Chronaxie: $R_h = 20\text{v}$; $c\omega = 0,3 \text{ mf.}$; chr. = $1\sigma 10$.

Loi des intervalles: $t = 4''$; $c\omega = 0,3 \text{ mf.}$; $R = 10^4\omega$ (nerf shunté).

Intervalles ..	1/12	1/8	1/6	1/4	1/2	1
Voltages ...	40	40	40	60	140	200

Loi des nombres: $\epsilon = 1/8$; $c\omega = 0,3 \text{ mf.}$; $R = 10^4\omega$ (nerf shunté).

Nombres	32	24	16	8	5	2
Voltages	40	40	40	55	75	> 200

15 h. 15 à 15 h. 45. Ouverture de l'abdomen; ablation du pancréas.

16 h. 15. Loi des intervalles: $t = 4''$; $R_h = 25v$; $c\omega = 0,3 \text{ mf.}$; $R = 10^4\omega$ (nerf shunté).

Intervalles	1/12	1/8	1/6	1/4	1/2	1
Voltages	50	50	70	200	/	/

Loi des nombres: $\epsilon = 1/8$; $c\omega = 0,3 \text{ mf.}$; $R = 10^4\omega$ (nerf shunté).

Nombres	32	24	16	8	5	2
Voltages	50	50	65	110	> 200	/

18 h. 15 à 19 h. Anastomose pancréatico-jugulaire (Donneur: chien δ de 7 kg.; chloralosé à 17 h. 30).

19 h. 30. Loi des intervalles: $R_h = 40v$; $t = 4''$; $c\omega = 0,3 \text{ mf.}$; $R = 10^4\omega$ (nerf shunté).

Intervalles ..	1/12	1/8	1/6	1/4	1/2	1
Voltages ...	80	80	80	100	150	200

Loi des nombres: $\epsilon = 1/8$; $c\omega = 0,3 \text{ mf.}$

Nombres	32	24	16	8	5	2
Voltages	80	80	80	80	100	/

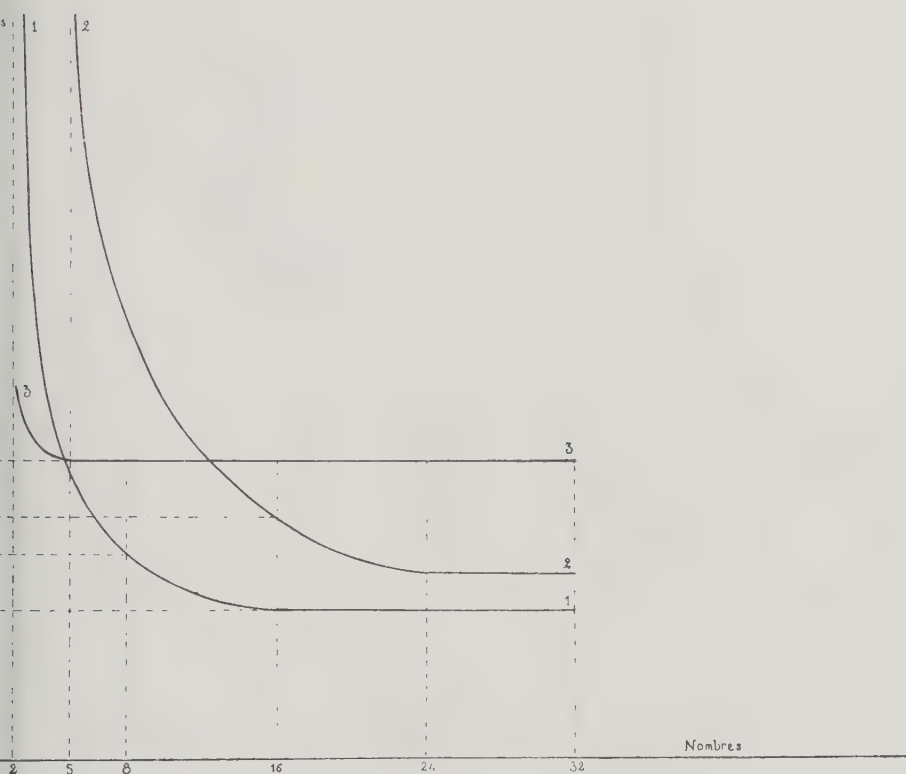
18 décembre 1932. — N° 1305.

Chien φ de 12 kg.

8 h. 45. Anesthésie au chloralose.

Préparation du nerf de Héring droit que l'on charge sur un fil d'argent chloruré (électrode négative); l'électrode positive est une plaque d'argent insérée dans les muscles du cou.

Inscription de la pression fémorale droite au moyen d'un kymographe de Ludwig.



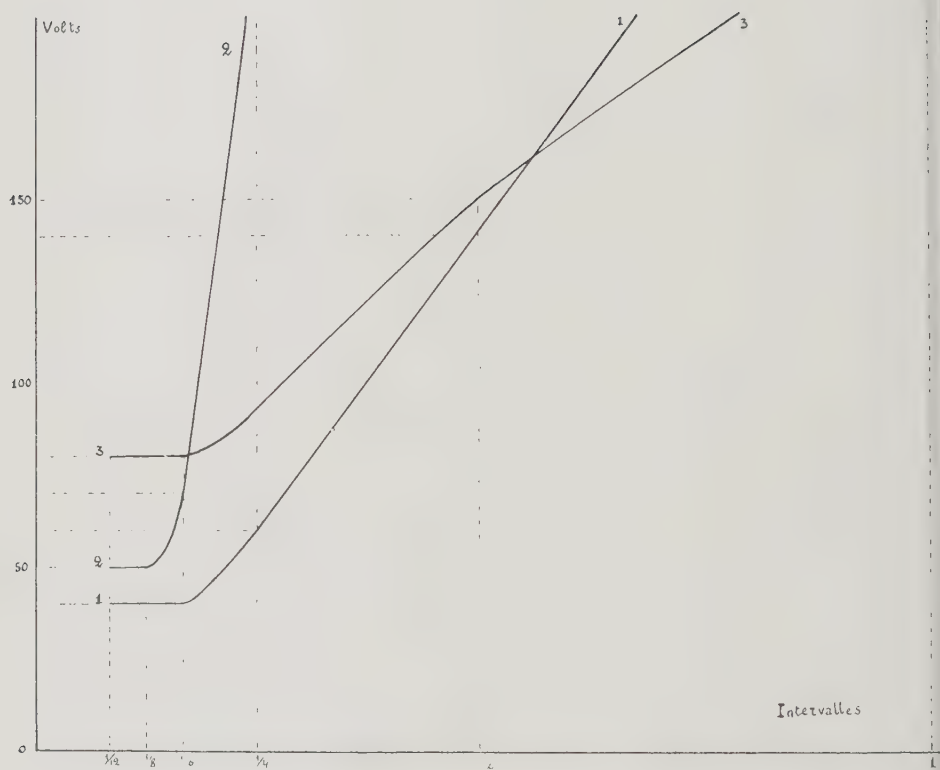
TRACÉ LXVI

17 janvier 1933. — N° 1320

Chien ♀ de 6,500 kg.

Nerf de Héring

Loi des nombres: 1, avant pancréatectomie
2, 30' après pancréatectomie; 3, 30' après anastomose
pancréatico-jugulaire



TRACÉ LXVII
 Même animal
 Nerf de Héring
 Loi des intervalles: 1, avant pancréatectomie
 2, 30' après pancréatectomie; 3, 30' après anastomose
 pancréatico-jugulaire

10 h. 35. Nerf de Héring.

Loi des intervalles: $t = 4''$; $c\omega = 4$ mf.

Intervalles .	1/12	1/8	1/6	1/4	1/3	1/2	1
Voltages ..	30	30	30	30	35	40	80

Loi des nombres: $\epsilon = 1/12$; $c\omega = 4$ mf.

Nombres .	48	36	24	12	7	5	2	1
Voltages ..	30	30	30	35	40	45	80	> 100

13 h. 55 à 14 h. 30. Ouverture de l'abdomen; ablation du pancréas.

Loi des intervalles: $t = 4''$; $c\omega = 4$ mf.

Intervalles .	1/12	1/8	1/6	1/4	1/3	1/2	1
Voltages ...	57	57	57	57	60	> 100	/

Loi des nombres: $\epsilon = 1/12$; $c\omega = 4$ mf.

Nombres ..	48	36	24	12	7	5	2	1
Voltages ..	40	40	45	50	60	> 60	/	/

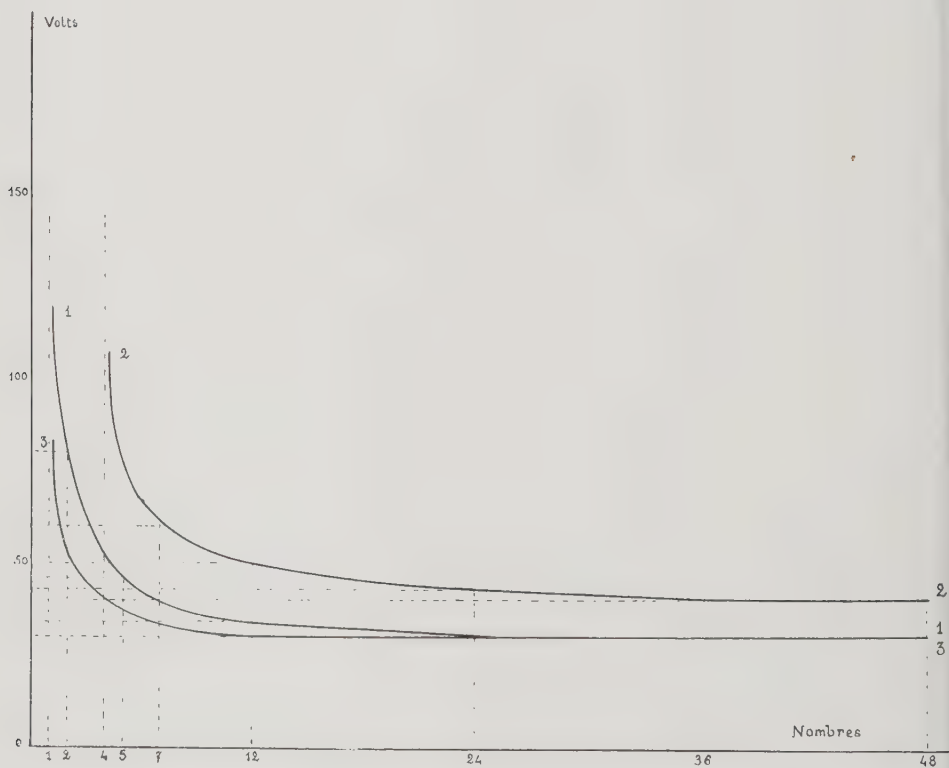
17 h. 15 à 18 h. 10. Anastomose pancréatico-jugulaire (Donneur: chien ♀ de 21 kg.).

19 h. 25. Loi des intervalles: $t = 4''$; $c\omega = 4$ mf.

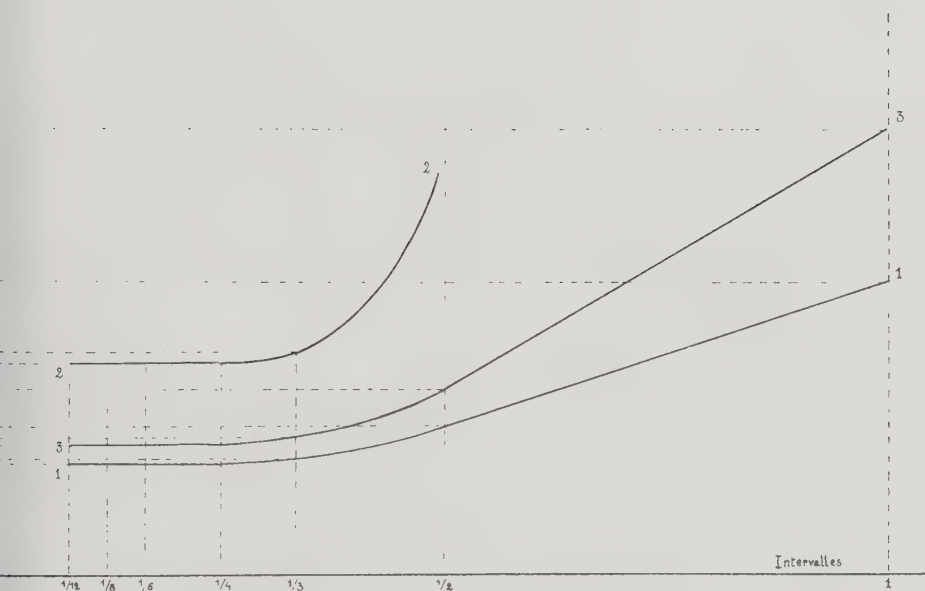
Intervalles .	1/12	1/8	1/6	1/4	1/3	1/2	1
Voltages ...	35	35	35	35	40	50	> 100

Loi des nombres: $\epsilon = 1/12$; $c\omega = 4$ mf.

Nombres ..	48	36	24	12	12	7	5	2	1
Voltages ..	30	30	30	30	30	/	40	50	> 80



TRACÉ LXVIII
 18 décembre 1932. — N° 1305
 Chien ♀ de 12 kg.
 Nerf de Héring
 Loi des nombres: 1, avant pancréatectomie
 2, 1 h. 15 après pancréatectomie
 3, 1 h. 15 après anastomose pancréatico-jugulaire



TRACÉ LXIX

Même animal

Nerf de Héring

Loi des intervalles : 1, avant pancréatectomie

2, 1 h. 15 après pancréatectomie

3, 1 h. 15 après anastomose pancréatico-jugulaire

IV

Insuline et lois de sommation du nerf de Héring chez l'animal dépancréaté

L'administration d'insuline à un chien dépancréaté n'est pas suivie d'aplatissement de la loi des nombres ou de la loi des intervalles du nerf de Héring, comme l'ont vu D. SANTENOISE, L. MERKLEN, Y. PORC'HER et M. VIDACOVITCH ainsi que V. BONNET et A. RICHARD.

Il semble plutôt, au contraire, que l'administration d'insuline soit suivie d'un redressement quelquefois assez net des lois de sommation du nerf de Héring.

1^{er} décembre 1934. — N° 1681.

Chien ♂ de 15,900 kg.

9 h. 55. Anesthésie au chloralose.

11 h. à 11 h. 30. Préparation du nerf de Héring droit que l'on charge sur un fil d'argent chloruré (électrode négative); l'électrode positive est une plaque d'argent insérée dans les muscles du cou.

Inscription de la pression fémorale droite au moyen d'un kymographe de Ludwig.

12 h. 5. Nerf de Héring.

$R_h = 20\text{v}$; $c_\omega = 0,25\text{ mf.}$; chronaxie = 0,09.

Loi des intervalles: $C_\omega = 0,25\text{ mf.}$

Intervalles .. $1/12$ $1/8$ $1/6$ $1/4$ $1/2$ 1

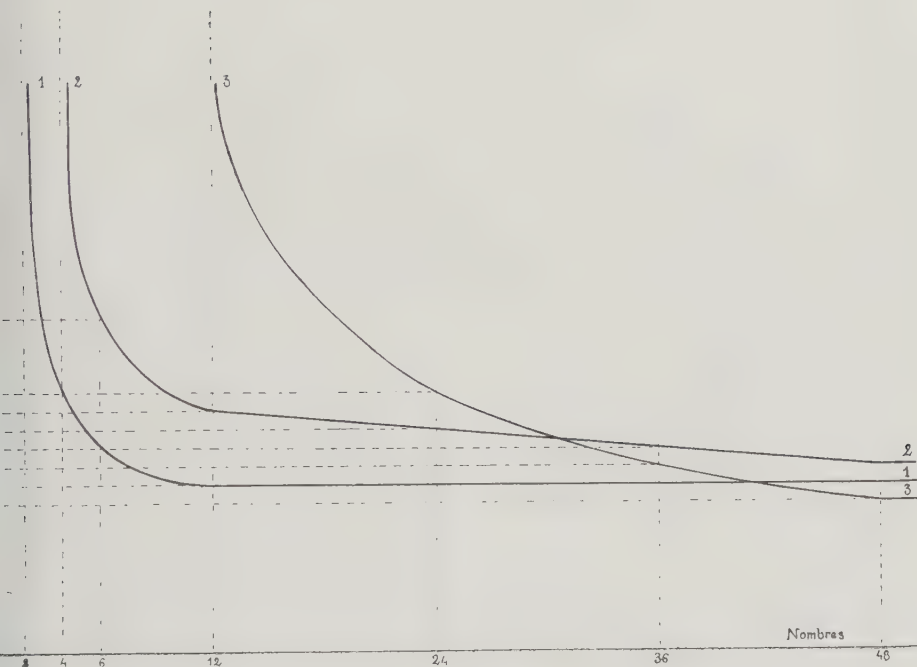
Voltages ... 40 40 45 55 80 130

Loi des nombres: $\varepsilon = 1/12$; $c_\omega = 0,25\text{ mf.}$

Nombres . 60 48 36 24 12 6 4 2

Voltages . 45 45 / 45 55 70 > 150 /

Volts



TRACÉ LXX

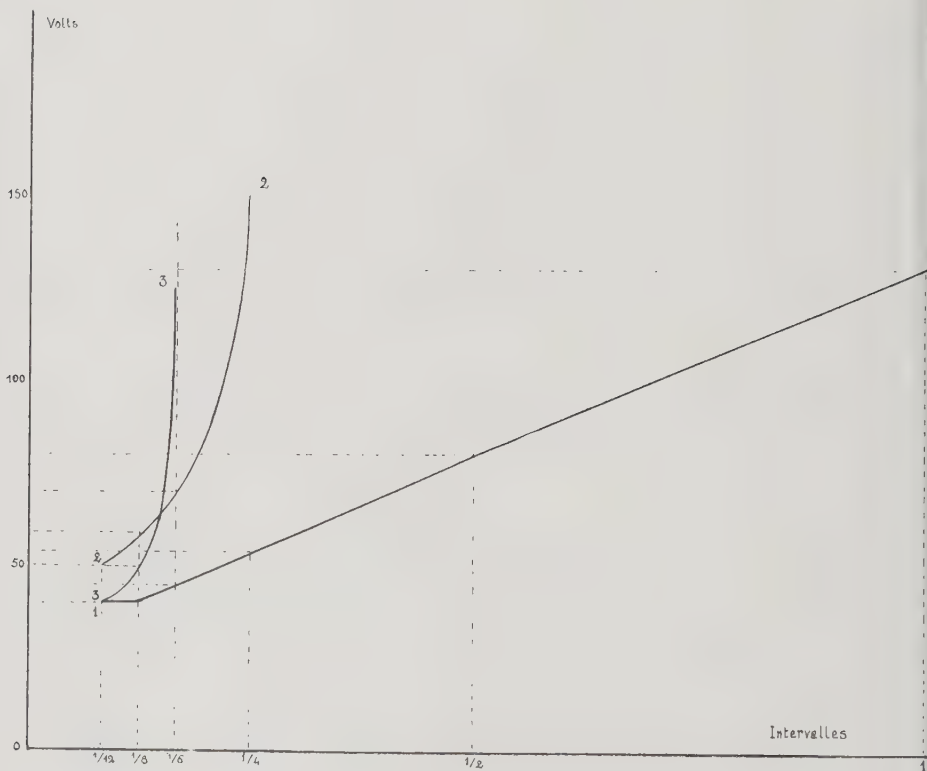
1^{er} décembre 1934. — N° 1681

Chien ♂ de 15,900 kg.

Nerf de Héring

Loi des nombres: 1, avant pancréatectomie

2, 1 heure après pancréatectomie; 3, 45' après insuline



TRACÉ LXXI

Même animal

Loi des intervalles: 1, avant pancréatectomie
 2, 1 heure après pancréatectomie; 3, 1 heure après insuline

12 h. 45 à 13 h. 15. Ouverture de l'abdomen; ablation du pancréas.

14 h. 15. Nerf de Héring.

$R_h = 25v$; $c_{\omega} = 0,25$ mf.; chronaxie = 0,59.

Loi des intervalles: $C_{\omega} = 0,25$ mf.

Intervalles .	1/12	1/8	1/6	1/4	1/2	1
Voltages ...	50	60	70	> 150	/	/

Loi des nombres: $\epsilon = 1/12$; $c_{\omega} = 0,25$ mf.

Nombres .	60	48	36	24	12	6	4	2
Voltages ..	50	50	55	60	65	90	> 150	/

19 h. 45. Injection intraveineuse de 1 unité/kg. d'insuline P. 15.

20 h. 30. Nerf de Héring.

$R_h = 20v$; $c_{\omega} = 0,4$ mf.; chronaxie = 1,55.

Loi des nombres: $\epsilon = 1/12$; $c_{\omega} = 0,4$ mf.

Nombres	60	48	36	24	12	6	4	2
Voltages	40	40	50	60	120	/	/	/

20 h. 45. Loi des intervalles: $C_{\omega} = 0,4$ mf.

Intervalles	1/12	1/8	1/6	1/4	1/2	1
Voltages	40	50	120	/	/	/

V

**Vagotonine et lois de sommation du nerf de Hering
chez le chien dépancréaté**

Par contre, l'administration de vagotonine est suivie, chez l'animal dépancréaté, comme chez l'animal normal peu vagotonique, d'un aplatissement net tant de la loi des nombres que de la loi des intervalles du nerf de Hering, c'est-à-dire des modifications fonctionnelles exactement opposées à celles qui sont provoquées par la pancréatectomie, et identiques à celles de la transfusion de sang efférent de la glande pancréatique.

L'identité d'allure des résultats obtenus au cours d'expériences effectuées chez les animaux endormis, avec des anesthésiques différents [V. BONNET, A. RICHARD et M. VIDACOVITCH] permet d'éliminer les objections concernant le rôle de l'anesthésie.

D'ailleurs les expériences d'ablation du pancréas, de transfusion ou d'administration de vagotonine donnent, bien qu'effectuées dans les mêmes conditions d'anesthésie, régulièrement lieu, les unes à un redressement des lois de sommation du nerf de Hering, et les autres à un aplatissement des mêmes lois, il semble permis d'éliminer le facteur anesthésie et d'attribuer les résultats observés à la sécrétion interne du pancréas.

6 janvier 1933. — N° 1311.

Chien ♀ de 7 kg.

9 h. 30. Anesthésie au chloralose.

9 h. 55 à 10 h. 30. Préparation du nerf de Héring droit que l'on charge sur un fil d'argent chloruré (électrode négative); l'électrode positive est une plaque d'argent insérée dans les muscles du cou.
Inscription de la pression fémorale droite au moyen d'un kymographe de Ludwig.

11 h. 15. Loi des intervalles: $t = 4''$; $c\omega = 0,4$ mf.

Intervalles .	1/12	1/8	1/6	1/4	1/2	1
Voltages ...	66	66	100	> 150	/	/

Loi des nombres: $\varepsilon = 1/6$; $c\omega = 0,4$ mf.

Nombres .	24	18	12	6	4	2	1
Voltages ..	105	105	105	105	126	> 150	/

12 h. 55 à 13 h. 20. Ouverture de l'abdomen; ablation du pancréas.

14 h. 20. Loi des intervalles: $t = 4''$; $c\omega = 0,4$ mf.

Intervalles .	1/12	1/8	1/6	1/4	1/2	1
Voltages ...	84	84	126	> 150	/	/

15 h. 30. Loi des nombres: $\varepsilon = 1/6$; $c\omega = 0,4$ mf.

Nombres	24	18	12	6	4	2	1
Voltages	126	126	> 150	/	/	/	/

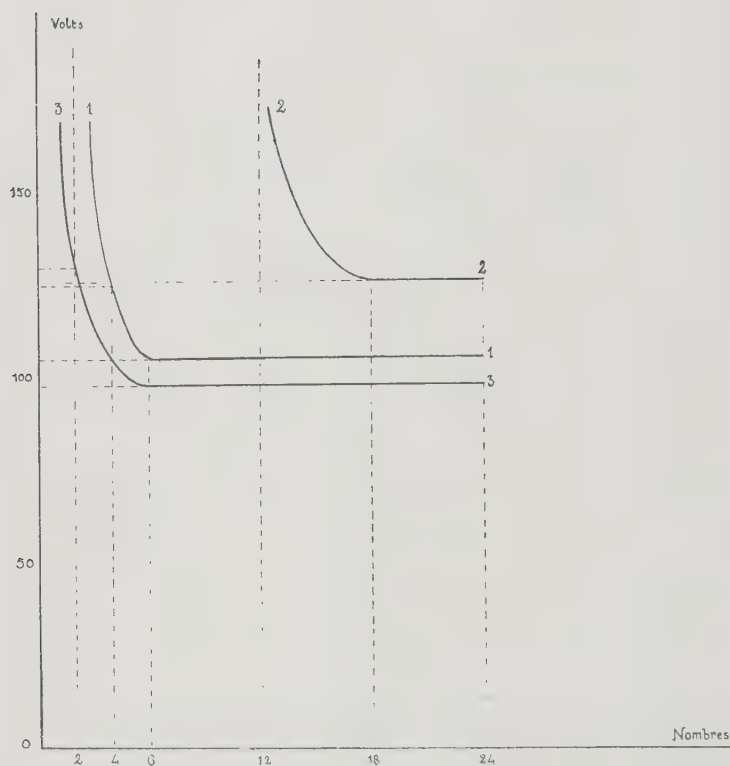
19 h. Injection intraveineuse de 1/2 mg./kg. de vagotonine V.S. 4782.

19 h. 30. Loi des intervalles: $t = 4''$; $c\omega = 0,4$ mf.

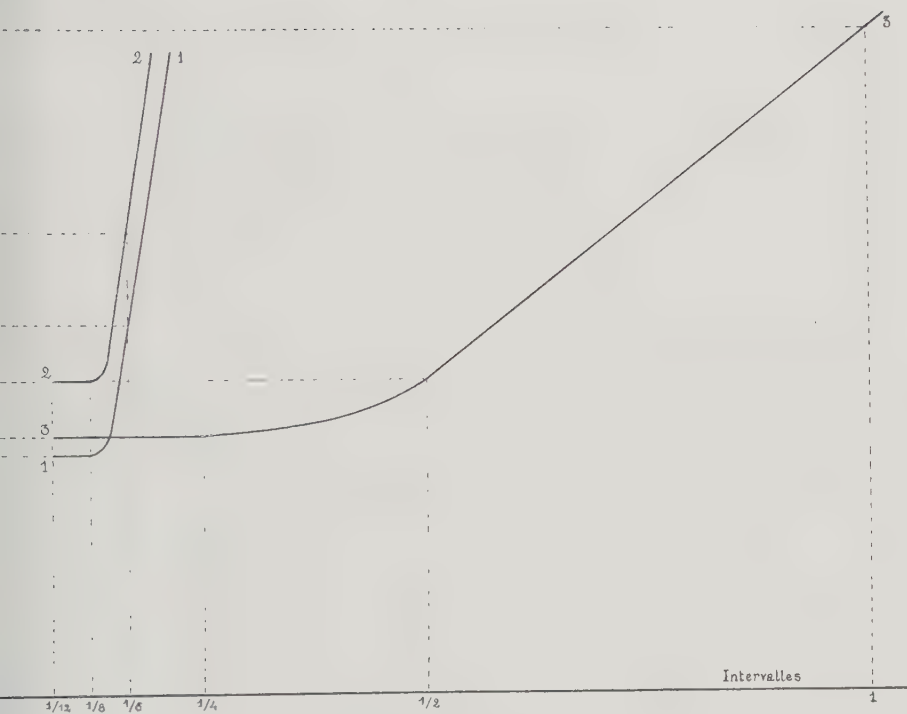
Intervalles .	1/12	1/8	1/6	1/4	1/2	1
Voltages ...	70	70	70	70	84	> 150

Loi des nombres: $\varepsilon = 1/6$; $c\omega = 0,4$ mf.

Nombres .	24	18	12	6	4	2	1
Voltages .	98	98	98	98	110	130	> 150



TRACÉ LXXII
 6 janvier 1933. — N° 1311
 Nerf de Héring
 Loi des nombres: 1, avant pancréatectomie
 2, 2 h. 10' après pancréatectomie; 3. 30' après vagotonine



TRACÉ LXXIII

Même animal

Nerf de Héring

Loi des intervalles: 1, avant pancréatectomie

2, 1 heure après pancréatectomie; 3, 30' après vagotonine

CHAPITRE V

AUTRES PREUVES PHYSIOLOGIQUES

DU CARACTÈRE HORMONAL

DE LA VAGOTONINE

Trois conditions suffisent, écrit GLEY, à déterminer comme telle une sécrétion interne, mais ce sont trois conditions nécessaires, l'une est d'ordre histologique, l'autre est de nature chimique et la troisième d'ordre physiologique. En effet, les cellules des glandes dites vasculaires, doivent offrir les caractères d'éléments glandulaires et ces éléments doivent être orientés par rapport aux vaisseaux efférents de l'organe. Dans ces cellules et dans le sang veineux de la glande ou dans la lymphe efférente doit pouvoir être caractérisée chimiquement une substance spécifique; enfin le sang veineux de la glande doit présenter les propriétés physiologiques de cette substance spécifique.

La sécrétion interne du pancréas, régulatrice de l'activité réflexe vagale, répond à ces trois conditions.

Bien qu'à l'heure actuelle on ne puisse préciser encore si la vagotonine est sécrétée par les îlots de Lan-

gerhans ou par les acini, on ne saurait discuter le caractère glandulaire de ces cellules du pancréas.

Il a été extrait du pancréas et du sang pancréatique une substance en tout point différente de l'insuline, présentant des caractéristiques physiques et chimiques spécifiques (dont l'étude et la publication doivent faire l'objet, à bref délai, d'un autre travail), exerçant une action intense et durable, à des doses extrêmement faibles sur l'excitabilité réflexe vagale.

Enfin, les expériences que nous avons précédemment rapportées ont établi l'identité des propriétés physiologiques du sang veineux de la glande sur l'excitabilité réflexe et de la vagotonine, cette substance spécifique.

Bien que notre travail ait eu essentiellement pour but de préciser les faits établissant que la vagotonine répond intégralement aux conditions physiologiques auxquelles doit répondre, d'après GLEY, une substance pour faire la preuve de son caractère hormonal, nous croyons utile de signaler brièvement certains autres caractères de la vagotonine confirmant bien son caractère hormonal et physiologique et répondant à diverses conditions demandées par d'autres physiologistes, comme STARLING et BIEDL, pour reconnaître à une substance le caractère hormonal.

1° La vagotonine agit à doses extrêmement faibles (1/300 mg.).

2° Elle a une action passagère aux faibles doses.

3° Elle est aisément absorbée, même au niveau du duodénum et du rectum, fait indiquant qu'elle traver-

se aisément les muqueuses et les membranes organiques.

4° Elle exerce des effets bien déterminés et à des points d'action précis.

5° Elle exerce, sur l'organisme, des effets non pas anarchiques, mais bien coordonnés, comme le prouve son action sur la régulation de la pression artérielle, par exemple.

6° Elle a une spécificité d'origine bien nette, puisqu'elle n'a pu être extraite d'autres organes que le pancréas.

7° Elle n'a pas de spécificité zoologique puisqu'elle est retirée du pancréas d'animaux appartenant à des espèces différentes et qu'elle exerce sur le système végétatif des effets identiques chez l'homme, chez le chien et chez le lapin.

M^{me} BONNET a, à plusieurs reprises, observé une action sur le réflexe de Goltz chez la grenouille.

8° Elle n'a aucune propriété d'antigène, la sensibilité des animaux à son action n'étant pas diminuée par des injections antérieures.

9° Lorsqu'elle est bien purifiée, elle ne donne jamais lieu, par elle-même, à des accidents anaphylactiques. Les sujets qui ont reçu de la vagotonine ne présentent aucun phénomène de choc lors des nouvelles injections, si la vagotonine employée est bien purifiée et si on n'administre pas, en même temps soit en injection soit en ingestion, des substances déchaînantes.

CONCLUSIONS

1° Il a été extrait du pancréas une substance spécifique, la vagotonine, qui exerce une importante action sur l'excitabilité réflexe vagale.

2° L'ablation du pancréas est suivie de modifications de l'excitabilité réflexe vagale exactement inverses de celles qui sont produites par la vagotonine.

3° La transfusion de sang veineux efférent du pancréas, ainsi que la transfusion de sang carotidien d'animaux non dépancréatés, à des animaux préalablement dépancréatés, sont suivies de modifications de l'excitabilité réflexe vagale, identiques à celles qui sont provoquées, dans les mêmes conditions par l'administration de vagotonine.

4° Par contre, l'administration d'insuline, bien débarrassée de vagotonine n'est pas suivie de modifications de l'excitabilité réflexe vagale soit inverses de celles qui sont provoquées par la pancréatectomie, soit identiques à celles de la transfusion de sang d'un animal vagotonique à un animal dépancréaté.

5° Il semble donc légitime d'attribuer à la vagotonine et non à l'insuline l'action exercée par la secré-

tion interne du pancréas sur l'excitabilité réflexe vagale.

6° La vagotonine répond à toutes les conditions permettant d'attribuer à une substance retirée d'une glande à sécrétion interne, le caractère hormonal.

BIBLIOGRAPHIE

- ABRAMI, SANTENOISE et BERNAL. — Effet de la vagotonine dans l'hypertension artérielle. *Presse Médicale*, 1^{er} mars 1933, n° 17, p. 329.
- ABUREL (E.) et CHAUCHARD (A. et B.). — Le réflexe vasomoteur par excitation du nerf hypogastrique. Mesure de l'excitabilité des voies centripètes sympathiques. *C. R. Soc. Biol.*, t. CVI, 1931, p. 1218.
- ASCHNER (B.). — Über einen bisher noch nicht beschriebenen Reflex vom Auge auf kreislauf und Atmung. *Wien. Klin. Wochschrft.*, 1908.
- BACHRACH (E.), BONNET (V.) et RICHARD (A.). — Etude du réflexe cardio-modérateur de Goltz. *J. de Physiol. et Pathol. gén.*, mars 1932, t. XXX, n° 1, p. 17.
- BAYLISS (W.-M.). — Principles of general Physiology. Longmans, Green and Co, éditeurs, 1924.
- BAYLISS (W.-M.) et STARLING (E.-H.). — Croonian Lecture : « The chemical Regulation of the escretary Process ». *Proc. Royal Soc.*, 1904, t. LXXIII, p. 310-322.
- BÉNARD (H.) et MERKLEN (F.-P.). — Vagotonine et nerf de Hering. *C. R. Soc. Biol.*, 18 juin 1932, t. CX, p. 521.
- BÉNARD (H.), MERKLEN (F.-P.) et DERMER (L.). — Mesures de l'excitabilité du nerf de Hering. *C. R. Soc. Biol.*, 29 octobre 1933, t. CXI, p. 446.
- BIEDL (A.). — Innere Sekretion. Urban et Schwazenberg, éditeurs, Berlin et Vienne, 2^e éd., 1913.
- BONNET (V.), FRANCK (C.) et RICHARD (A.). — Etude électrophysiologique de l'action de la vagotonine sur l'efficacité de l'adrénaline sur l'excitabilité des appareils sympathiques périphériques. *C. R. Soc. Biol.*, 14 novembre 1933, t. CXIV, p. 1009.

- BOUMAN (H.) et CHAUCHARD (A. et B.). — Mesures de l'excitabilité du nerf dépresseur. *C. R. Soc. Biol.*, 30 juin 1928, t. XCIX, p. 394.
- CLAUDE (H.), DUBLINEAU (G.) et DOROLLES. — Action de la vagotonine sur le réflexe oculo-cardiaque dans quelques cas d'anxiété. *Soc. Méd. Psychol.*, 23 octobre 1933; *Ann. Méd. psychol.*, 14^e année, t. II, p. 376.
- COMBEMALE (P.) et DESCHILDRE (L.). — Recherches de pharmacodynamie humaine avec la vagotonine. *Soc. Méd. du Nord*, février 1933; *Presse Médicale*, 11 mai 1933, n° 20, p. 400.
- DAGNINI (G.). — Intorno ad un riflesso provocato in alcuni emiplegici collo stimolo della cornea et colla pressione sub bulbo-oculare. *Bollet delle scienze med. Bologna*, 17 giugno 1908, LXXIX, vol. VIII, p. 380.
- DESCILDRE (L.). — Recherches de pharmacodynamie clinique avec la vagotonine. Thèse Lille, 1933.
- DESRUELLES, LÉCULIER et GARDIEN (M^{me} P.). — Effets de la vagotonine sur 200 aliénés; étude biologique et thérapeutique. *Soc. Méd. Psychol.*, 23 octobre 1933; *Ann. Méd. Psychol.*, 14^e série, t. II, p. 371.
- DESRUELLES, LÉCULIER et GARDIEN (M^{me} P.). — Action de la vagotonine sur la pression artérielle. *Paris Médical*, 26 mai 1934, n° 21, p. 446.
- DESRUELLES, LÉCULIER, GARDIEN-JOURD'HEUIL (M^{me} P.) et GARDIEN (P.). — A propos de quelques cas d'anxiété guéris ou améliorés par la vagotonine. *Ann. Méd. Psychol.*, n° 3, octobre 1934.
- ÉPPINGER, FALTA (W.) et RUDINGER. — Wechselwirkungen der Drüsen mit innerer Sekretion. *Ztschr. f. Kl. Med.*, 1908, p. 1 à 57.
- ÉPPINGER et HESS. — Die Vagotonie. Berlin, 1910.
- ÉTIENNE (G.) et LOUYOT (P.). — Une crise de tachycardie paroxystique arrêtée par la vagotonine. *Soc. Méd. Nancy*, 25 janvier 1933.

- ETIENNE (G.) et LOUYOT (P.). — Un cas d'hyperépiphrie traité par la vagotonine. Soc. Méd. Nancy, 25 janvier 1933.
- FRANCK (C.), MERKLEN (L.) et VIDACOVITCH (M.). — Action de la vagotonine sur l'effet cardio-modérateur de l'excitation du bout central du nerf laryngé supérieur. *C. R. Soc. Biol.*, 21 octobre 1932, t. CXIV, p. 606.
- FRANÇOIS-FRANCK (Ch.-A.). — Recherches sur la sensibilité directe de l'appareil sympathique cervico-thoracique. *J. de Physiol. et Pathol. gén.*, 1899, t. 1, p. 724-738.
- FREY (E.-K.). — Kreislaufhormon und innere Sekretion. *Münch. Med. Wschr.*, 1929, n° 47, p. 1951.
- FREY (E.-K.). — Zur deutung der reaktiven hyperämie. *Münch. Med. Wschr.*, 1930, n° 5.
- FREY (E.-K.) et KRAUT (H.). — Über einen von der Niere ausgeschiedenen, die Herztätigkeit anregenden Stoff. *Ztschr. f. Physiol. Chem.*, 1926, t. CLVII, p. 32.
- FREY (E.-K.) et KRAUT (H.). — Ein neues Kreislaufhormon und seine Wirkung. *Arch. f. Exp. Pathol. u. Pharm.*, 1928, t. CXXXIII, p. 1.
- FREY (E.-K.), KRAUT (H.) et SCHULTZ. — Über eine neue innersekretorische Funktion des Pankreas. *Arch. f. Exp. Pathol. u. Pharm.*, 1930, t. CLVIII, p. 334.
- FUCHS (G.), GARRELON (L.), SANTENOISE (D.) et VIDACOVITCH (M.). — Nouvelles recherches sur l'action vagotonisante de l'insuline. *C. R. Soc. Biol.*, 8 décembre 1928, t. XCIX, p. 1780.
- FUCHS (G.) et MERKLEN (L.). — Sur l'individualité chimique de la vagotonine. *C. R. Soc. Biol.*, 14 mars 1933, t. CXII, p. 1195.
- GARRELON (L.) et GALLET (T.). — Variations du taux du glutathion dans le sang sous l'influence d'injections de vagotonine. *C. R. Soc. Biol.*, 16 avril 1932, t. CIX, p.
- GARRELON (L.) et SANTENOISE (D.). — Action de l'insuline sur l'excitabilité du pneumogastrique. *C. R. Soc. Biol.*, 1924, t. XC, p. 470.

- GARRELON (L.), SANTENOISE (D.) et LE GRAND (A.). — Action du pancréas sur le tonus et l'excitabilité du pneumogastrique. *C. R. Soc. Biol.*, 14 novembre 1925, t. XCIII, p. 1239.
- GARRELON (L.), SANTENOISE (D.) et LE GRAND (A.). — Secrétine et sécrétion interne vagotonisante du pancréas. *C. R. Soc. Biol.*, 23 octobre 1926, t. XCV, p. 1022.
- GARRELON (L.), SANTENOISE (D.), VERDIER (H.) et VIDACOVITCH (M.). — Pancréas et excitabilité pneumogastrique. *Acad. des Sciences*, 20 janvier 1930, t. XCC, p. 217.
- GLEY (E.). — Conception et classification physiologiques des glandes. *Rev. scient.*, 1893, t. LII, p. 8-17.
- GLEY (E.). — Exposé des données expérimentales sur les corrélatiions fonctionnelles chez les animaux. *L'Année Biol.*, 1897, t. I, p. 313.
- GLEY (E.). — Contribution à l'étude des interrelations humo-
rales (II. Valeur physiologique de la glande surrénale des
animaux éthyroïdés). *Arch. int. Physiol.*, 1914, t. XIV,
p. 175.
- GLEY (E.). — Quatre leçons sur les sécrétions internes. Pa-
ris, 1920, J.-B. Baillière et fils, édit., 1^{re} édit.
- GLEY (E.). — Les grands problèmes de l'endocrinologie. J.-
B. Baillière et fils, édit., Paris, 1926.
- GLEY (E.) et KISTHINIOS (N.). — Sur l'action hypotensive des
extraits pancréatiques. *C. R. Soc. Biol.*, 1928, t. XCIX,
p. 1840.
- GLEY (E.) et QUINQUAUD (A.). — La fonction des surrénales.
I. Du rôle physiologique supposé de l'adrénaline. *J. de
Physiol. et Pathol. gén.*, 1917-1918, t. XVII, p. 807.
- GUILLAUME (A.-C.). — *Bull. Méd.*, 11 mars 1922.
- GUILLAUME (A.-C.). — Vagotonies, sympathicotones, neuro-
tonies. Masson et C^{ie}, édit., Paris, 1925.
- HÉDON (E.). — Transfusion sanguine réciproque entre deux
animaux par anastomose carotidienne. *Arch. int. Physiol.*,
1910, t. X, p. 192; *C. R. Soc. Biol.*, 1910, t. LXVIII,
p. 341.

- HENNEQUIN (L.) et MERKLEN (L.). — Action de la vagotonine sur le cœur isolé de Grenouille. *C. R. Soc. Biol.*, 16 avril 1934, t. CXVI, p. 159.
- HÉRING (H.-E.). — *Pflügers Arch.*, 1894, t. LVII, p. 77.
- HÉRING (H.-E.). — Die Karotissinusreflex auf Herz und Gefässe. T. Steinkoff, Dresden u. Leipzig, édit., 1927.
- HERMANN (H.), MERKLEN (L.), SANTENOISE (D.) et VIDACOVITCH (M.). — Action de la vagotonine sur l'intensité des effets adrénalinogènes consécutifs à l'excitation du bout périphérique du pneumogastrique. *C. R. Soc. Biol.*, 11 mars 1933, t. CXII, p. 942.
- HEYMANS (C.), BOUCKAERDT (J.-J.) et RÉGNIERS (P.). — Le sinus carotidien et la zone homologue cardio-aortique. Doin et C^{ie}, édit., Paris, 1933.
- KOCH (E.). — Die reflektorische Selbststeuerung des Kreislaufes. T. Steinkoff, Dresden u. Leipzig, édit., 1931.
- JOCOTTON (R.). — Contribution à l'étude de l'administration des hormones pancréatiques par la voie entérale. Thèse Paris, 1932.
- LAMBERT (M.). — Sur l'action des extraits du corps jaune de l'ovaire. *C. R. Soc. Biol.*, 1907, t. LXII, p. 18.
- LAPICQUE (L.). — Première approximation d'une loi nouvelle de l'excitation électrique basée sur une conception physique du phénomène. *C. R. Soc. Biol.*, 1907, t. LXII, p. 615.
- LAPICQUE (L.) et LAPICQUE (M.). — Mesure analytique de l'excitabilité réflexe. *C. R. Soc. Biol.*, p. 871, t. LXXII, 1912.
- LEWANDOWSKI. — Zur Frage der inneren Sekretion von Nebenniere und Niere. *Z. für Klin. Med.*, 1899, t. XXXVII, p. 535.
- LOEWI (O.). — *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1908, t. LIX, p. 83.
- LOEWI (O.). — Eine neue Funktion des Pankreas und ihre Beziehung zum Diabetes mellitus. *Wien. Klin. Wchschrft.*, 1907, p. 747.

- LOUYOT (P.). — Premières recherches cliniques sur l'action hypoglycémiante de la vagotonine. Thèse Nancy, 1930.
- MASSOULIER (J.). — Contribution à l'étude de l'action de la vagotonine sur le pneumogastrique. Thèse Paris, 1931.
- MATTON (L.). — L'excitabilité du nerf du sinus carotidien (nerf de Hering). *C. R. Soc. Biol.*, 29 octobre 1932, t. CXI, p. 440.
- MAUPETIT. — La vagotonine; son action physiologique, son application à la clinique. *J. de Méd. de Bordeaux et de la région du Sud-Ouest*, 10 mars 1934, n° 7.
- MERKLEN (L.), SANTENOISE (D.) et VIDACOVITCH (M.). — Action de la vagotonine sur le réflexe déresseur de Cyon. *C. R. Soc. Biol.*, 20 février 1932, t. CIX, p. 542.
- MOISSEJEFF (E.). — *Z. exper. Med.*, 1928, t. LXIII, p. 767.
- MORELLE (Ed.). — Spécificité de l'action hypotensive de la vagotonine. Thèse Nancy, 1932.
- PENAU (H.) et SANTENOISE (D.). — Isolement et préparation de la vagotonine. *C. R. Acad. d. Sc.*, 18 août 1930, t. XICC, p. 342.
- RATHERY (Fr.) et DEROT (M.). — Essai clinique de la vagotonine de Santenoise chez les diabétiques. *Soc. Méd. Hôp.*, 20 octobre 1931.
- RICHEL (Ch.), GARRELON (L.) et SANTENOISE (D.). — Le réflexe laryngo-cardiaque. *C. R. Acad. des Sc.*, 5 février 1923, t. CLXXVI, p. 347.
- ROEVER (G.). — Kritische und experimentelle Untersuchung des Nerveneinflusses auf die Erweiterung und Verengung der Blutgefäße. Rostock, édit., 1869.
- ROGER (G.-H.). — Questions actuelles de biologie médicale. Masson et C^{ie}, édit., 1924.
- SANTENOISE (D.). — Pneumogastrique et glandes endocrines. Legrand, édit., Paris, 1927.
- SANTENOISE (D.). — La dualité hormonale de la sécrétion interne glycorégulatrice du pancréas. *Presse Méd.*, 12 novembre 1930, n° 91.

- SANTENOISE (D.). — Sécrétion par le pancréas d'une hormone vagotonisante (vagotonine) différente de l'insuline. *C. R. Soc. Biol.*, 3 juin 1930, t. CIV, p. 765.
- SANTENOISE (D.). — Sur l'individualité hormonale de la vagotonine. *C. R. Acad. des Sc.*, 8 février 1932, t. VICC, p. 572.
- SANTENOISE (D.). — Mise en évidence et isolement de la vagotonine. *C. R. Acad. de Méd.*, 31 mai 1932.
- SANTENOISE (D.). — Isolement et préparation de la vagotonine. *Bull. gén. de Thérap.*, juin 1932, t. CLXXXIII, p. 249.
- SANTENOISE (D.). — Spécificité de la vagotonine. *Progrès Méd.*, décembre 1932.
- SANTENOISE (D.), BONNET (V.) et RICHARD (A.). — Etude électrophysiologique du réflexe de Héring. *C. R. Soc. Biol.*, 15 octobre 1932, t. CXI, p. 273.
- SANTENOISE (D.), BONNET (V.) et RICHARD (A.). — Etude électrophysiologique du réflexe de Cyon. *C. R. Soc. Biol.*, 29 octobre 1932, t. CXI, p. 429.
- SANTENOISE (D.), BRIEU (Th.), FUCHS (G.) et VIDACOVITCH (M.). — Sur l'action hypoglycémiante propre de la vagotonine. *C. R. Acad. de Méd.*, 1^{er} mars 1932, t. CVIII.
- SANTENOISE (D.), BONNET (V.), RICHARD (A.) et VIDACOVITCH (M.). — Etude électrophysiologique de l'action de la vagotonine sur l'excitabilité du réflexe parasymphatique. *C. R. Soc. Biol.*, 15 octobre 1932, t. CXI, p. 276.
- SANTENOISE (D.), FRANCK (C.), MERKLEN (L.) et VIDACOVITCH (M.). — Vagotonine et hypertension adrénalinique. *C. R. Soc. Biol.*, 19 avril 1932, t. CX, p. 82.
- SANTENOISE (D.), FRANCK (C.), MERKLEN (L.) et VIDACOVITCH (M.). — Action de la vagotonine sur le tonus vasculaire. *C. R. Soc. Biol.*, 14 juin 1932, t. CX, p. 1169.
- SANTENOISE (D.), FRANCK (C.), MERKLEN (L.) et VIDACOVITCH (M.). — Vagotonine et régulation de la pression artérielle. *R. R. Ac. Méd.*, 1932.

- SANTENOISE (D.), FRANCK (C.), MERKLEN (L.) et VIDACOVITCH (M.). — Influence de la vagotonine sur les effets réflexes des variations de pression au niveau du sinus carotidien. *C. R. Soc. Biol.*, 13 juin 1932, t. CXIII, p. 1225.
- SANTENOISE (D.), FRANCK (C.), MERKLEN (L.) et VIDACOVITCH (M.). — Pancréas et réflexe de Hering. *C. R. Soc. Biol.*, 21 janvier 1934, t. CXII, p. 262.
- SANTENOISE (D.), FRANCK (C.) et VIDACOVITCH (M.). — Vagotonine et effets dépresseurs des réflexes de Cyon et Hering. *C. R. Soc. Biol.*, 14 juin 1933, t. CX, p. 1171.
- SANTENOISE (D.), FUCHS (G.) et VIDACOVITCH (M.). — Préparation d'une vagotonine parfaitement exempte d'insuline. *C. R. Soc. Biol.*, 3 février 1934, t. CXV, p. 462.
- SANTENOISE (D.), FUCHS (G.), VARÉ (G. et P.), VERDIER (H.), VIDACOVITCH (M.), DELOW et GROSPERRIN. — Démonstration de physiologie nerveuse. *Soc. de Psych.*, 22 novembre 1928; *Encéphale*, 1928, n° 10, p. 251.
- SANTENOISE (D.), FUCHS (G.), MERKLEN (L.) et VIDACOVITCH (M.). — Efficacité de la vagotonine par voie entérale. *C. R. Soc. Biol.*, 15 mars 1932, t. CIX, p. 1201.
- SANTENOISE (D.), MERKLEN (L.), GRANDPIERRE (R.) et VIDACOVITCH (M.). — Vagotonine et syncope adrénalino-chloroformique. *C. R. Soc. Biol.*, 10 février 1934, t. CXV, p. 612.
- SANTENOISE (D.), MERKLEN (L.), PORC'HER (Y.) et VIDACOVITCH (M.). — Vagotonine et pression artérielle. *C. R. Soc. Biol.*, 1932, t. CX, p. 84.
- SANTENOISE (D.), MERKLEN (L.), PORC'HER (Y.) et VIDACOVITCH (M.). — Action de la vagotonine sur le système nerveux végétatif parasympathique chez l'Homme. *C. R. Soc. Biol.*, 24 mai 1932, t. CX, p. 617.
- SANTENOISE (D.), MERKLEN (L.) et VIDACOVITCH (M.). — Vagotonine et excitabilité réflexe cardio-modératrice. *C. R. Soc. Biol.*, 15 mars 1932, t. CIX, p. 1197.
- SANTENOISE (D.), PORC'HER (Y.) et VIDACOVITCH (M.). — Démonstration du caractère véritablement hormonal de la

- vagotonine et de ses propriétés. *C. R. Soc. Biol.*, 14 décembre 1932, t. CXIII, p. 67.
- SANTENOISE (D.), MERKLEN (L.), PORC'HER (Y.) et VIDACOVITCH (M.). — Pancréas et régulation de l'excitabilité des centres pneumogastriques. *C. R. Soc. Biol.*, 21 janvier 1933, t. CXII, p. 265.
- SANTENOISE (D.), MERKLEN (L.) et VIDACOVITCH (M.). — Nouvelles recherches concernant l'action de la vagotonine sur le parasympathique. *C. R. Soc. Biol.*, 17 février 1934, t. CXV, p. 697.
- SANTENOISE (D.), MERKLEN (L.) et VIDACOVITCH (M.). — Vagotonine et régulation de la pression artérielle. *Assoc. des Physiol. Lille*, 11-14 mai, 1932.
- SANTENOISE (D.) et PENEAU (H.). — Sur la préparation de la vagotonine. *C. R. Acad. de Méd.*, 20 juin 1932.
- SANTENOISE (D.), STANKOFF (E.) et VIDACOVITCH (M.). — Action de la vagotonine sur l'équilibre acide-base du sang chez l'animal normal. *C. R. Soc. Biol.*, 26 février 1934, t. CXV, p. 795.
- SANTENOISE (D.), VERDIER (H.) et VIDACOVITCH (M.). — Isolement d'une nouvelle hormone pancréatique régulatrice de l'activité vagale (vagotonine). *Rev. fr. Endocrin.*, t. VIII, n° 3, juin 1930.
- SCHACHTER (M.) et SCHACHTER (M^{me}). — La vagotonina, nuovo ormone pancreatico. *Rassegna internazionale di Clinica e Terapia*, 1933, t. XIV.
- SEIDNER (L.). — Contribution à l'étude de l'antagonisme de l'adrénaline et de certains extraits pancréatiques. Thèse Paris, 1932.
- VERDIER (H.). — Insuline et excitabilité réflexe des centres pneumogastriques. Thèse Nancy, 1930.
- ZUNZ (E.). — Influence de la vagotonine sur la teneur du sang en glutathion réduit. *C. R. Soc. Biol.*, 20 avril 1932, t. CX, p. 93.

TABLE DES MATIÈRES

	Pages
AVANT-PROPOS	7
INTRODUCTION	II

PREMIÈRE PARTIE

<i>Examen et choix des méthodes de démonstration du caractère hormonal de la vagotonine</i>	<i>13</i>
I. Définition et critères du caractère hormonal d'une substance	15
II. Choix des preuves physiologiques du caractère hormonal de la vagotonine	21

DEUXIÈME PARTIE

<i>Action de la vagotonine sur divers effets réflexes vageaux</i>	<i>29</i>
I. Action de la vagotonine sur les effets cardio-modérateurs de la compression des globes oculaires	31
II. Action de la vagototine sur les effets cardio-modérateurs du nerf laryngé supérieur et des nerfs dépresseurs	43
III. Etude électrophysiologique de l'action de la vagotonine sur l'excitabilité réflexe vagale.	67

TROISIÈME PARTIE

	Pages
<i>Données expérimentales faisant la preuve physiologique du caractère hormonal de la vagotonine</i>	75
I. Preuves basées sur l'étude du réflexe oculo- cardiaque	79
II. Preuves basées sur l'étude de l'effet cardio modérateur de l'excitabilité du nerf laryngé supérieur	141
III. Preuves basées sur l'étude du réflexe de Hé- ring	149
IV. Preuves basées sur l'étude électro-physiologi- que du réflexe de Hering	169
V. Autres preuves physiologiques de caractère hormonal de la vagotonine	199
CONCLUSIONS	202
BIBLIOGRAPHIE	204

VU:

Nancy, le 7 décembre 1934.

Le Président de Thèse,

M. LAMBERT.

VU ET APPROUVÉ:

Nancy, le 7 décembre 1934.

Le Doyen de la Faculté de Médecine,

L. SPILLMANN.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER:

Nancy, le 8 décembre 1934.

Le Recteur de l'Académie,

L. BRUNTZ,

Président du Conseil de l'Université.

